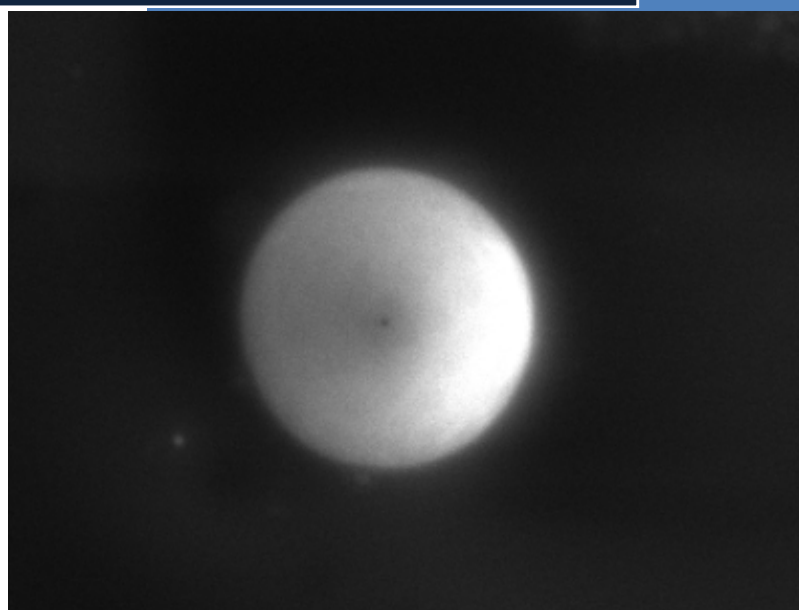




Universidad
Zaragoza

SÍNTESIS Y ESTUDIO DE CODENDRÍMEROS PARA FUNCIONALIZAR NANOPARTÍCULAS DE ORO.



Trabajo de fin de máster
José Antonio Ulloa Soto

Directores
Joaquín Barberá Gracia
José Luis Serrano Ostáriz

Máster en investigación química
Departamento de química orgánica
Universidad de Zaragoza-ICMA
Curso 2012-2013



Departamento de
Química Orgánica
Universidad Zaragoza



Universidad
Zaragoza

SÍNTESIS Y ESTUDIO DE CODENDRÍMEROS PARA FUNCIONALIZAR NANOPARTÍCULAS DE ORO.

Trabajo de fin de máster
José Antonio Ulloa Soto

Directores
Joaquín Barberá Gracia
José Luis Serrano Ostáriz

Máster en investigación química
Departamento de química orgánica
Universidad de Zaragoza-ICMA
Curso 2012-2013



Departamento de
Química Orgánica
Universidad Zaragoza

ACRÓNIMOS

APTS	Ácido p-toluensulfónico
AuNP	Nanopartícula de oro
bis-MPA	Ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico
bs	Singlete ancho (<i>broad singlet</i>)
CL	Cristal líquido
Col_h	Mesofase columnar hexagonal
d	doblete
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DCU	N,N'-diciclohexilurea
DMF	N,N-dimetilformamida
DPTS	p-toluensulfonato de 4-(N,N-dimetilamino)piridinio
EM	espectrometría de masas
ESI	ionización por <i>electrospray</i>
IR	infrarrojo
m	multiplete
MALDI-TOF	<i>Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time-Of-Flight</i> (espectrometría de masas basada en la técnica de ionización por desorción con láser asistida con matriz y detector de tiempo de vuelo)
NP	Nanopartículas
RMN-1H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN13C	Resonancia magnética nuclear de carbono
s	s

SEM	Microscopía electrónica de barrido (SEM, <i>scanning electron microscope</i>)
t	triplete
TA	Triazol
TBTA	Tris[(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]amina
THF	Tetrahidrofurano
UV-Vis	Ultravioleta-visible

RESUMEN.

Nanopartículas de Oro (Au-NP) funcionalizadas con sistemas capaces de generar auto-ensamblajes se presentan hoy en día como buenos candidatos para la generación de materiales con propiedades magnéticas y ópticas poco convencionales, ampliando el campo de investigación y desarrollo en la ciencia de materiales. Para esto, se requiere que el tamaño y organización de las nanopartículas (y el ligando) sean controladas y, además, se necesita la inclusión de agentes activos que potencien las propiedades físico-químicas del material. En base a lo anterior, los sistemas dendríticos se presentan como candidatos perfectos para promover ordenamientos definidos de los materiales, debido a su polivalencia, monodispersidad (control de forma y tamaño) y biocompatibilidad, que los hacen capaces de aplicaciones en los campos de la óptica, electrónica y catálisis.

El objetivo de este trabajo ha sido la preparación de una serie de dendrímeros de tipo *Jano* basados en *bis*-MPA de primera y segunda generación que incorporen un grupo ópticamente activo, en este caso el pireno, y dendrímeros basados en poli(bencil éteres) capaces de funcionalizar nanopartículas de oro.

Se ha realizado la caracterización estructural de los compuestos sintetizados mediante técnicas como resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, espectroscopia infrarroja y se han estudiado las propiedades ópticas mediante espectroscopía de absorción ultravioleta-visible y emisión fluorescente.

Se ha logrado generar y caracterizar híbridos de nanopartículas de oro con dendrímeros y agregados de mayor tamaño con los dendrímeros basados en *bis*-MPA en los que se estudian sus propiedades ópticas y se exponen las directrices de cómo plantear un trabajo futuro en el desarrollo de esta temática.

TABLA DE CONTENIDOS

1. Antecedentes.....	1
1.1. Dendrímeros.....	1
1.1.1. Generalidades.....	1
1.1.2. Características estructurales	1
1.1.3. Síntesis.....	2
1.1.4. Dendrímeros tipo Jano	3
1.1.5. Dendrímeros cristales líquidos	4
1.2. Derivados del pireno	5
1.3. Nanopartículas de oro.....	5
1.3.1. Generalidades.....	5
1.3.2. Síntesis.....	6
1.3.3. Síntesis de híbridos AuNP-CL	6
2. Objetivos y planteamiento.....	8
2.1. Objetivos	8
2.2. Planteamiento	9
3. Resultados y discusión	10
3.1. Desarrollo de síntesis orgánica	10
3.1.1. Síntesis de los dendrones derivados de <i>bis</i> -MPA de primera y segunda generación.	10
3.1.2. Síntesis de los derivados de ácidos ω -mercaptoalcanoicos.	11
3.1.3. Funcionalización de los dendrones de <i>bis</i> -MPA de primera y segunda generación.....	12
3.1.4. Síntesis de los derivados de pireno	12
3.1.5. Síntesis de los ligandos dendríticos vía cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos	13
3.1.6. Síntesis de los ligandos dendríticos promesogenos.	15
3.1.7. Estudio de las propiedades ópticas.	17
3.2. Híbridos tiol- <i>bis</i> -MPA con AuNP's	20
3.2.1. Síntesis <i>in-situ</i> de AuNP	20
3.2.2. Estudios de microscopía	21

3.2.3. Estudios de propiedades ópticas	23
4. Conclusiones	24
Anexo 1 – Procedimientos experimentales	25
Anexo 2 – Caracterización química.....	30
Anexo 3 – Técnicas y apartados.....	38

1. ANTECEDENTES.

1.1. Dendrimeros.

1.1.1. Generalidades.

Las Moléculas tipo cascada o dendrimeros, son moléculas altamente ramificadas que, sin embargo, se consideran estructuralmente *perfectas*.¹ El término “molécula cascada” fue inicialmente acuñado por Vögtle en 1978², quien detalla que tales compuestos se originan a partir de un procedimiento de síntesis por etapas y en continuo crecimiento de la molécula. Estas moléculas hiper-ramificadas presentan la ventaja de poder ser modificadas para presentar un grupo funcional deseado de forma multivalente, y es así como incrementan sinérgicamente su acción en función del crecimiento de la molécula.

El término “dendrimer” fue introducido inicialmente por Tomalia³ en 1985 y procede del griego *dendron* que significa “árbol o rama” y el sufijo *meros* que quiere decir “segmento o parte”.⁴ Las estructuras dendríticas se consideran actualmente como la cuarta generación o clase de arquitectura macromolecular que ha ido desarrollándose desde los primeros polímeros sintetizados desde la década de los años 30 hasta la actualidad, emergiendo como una nueva clase de materiales poliméricos⁵.

Los dendrimeros son supermoléculas monodispersas que poseen una topología ramificada controlada, con una tasa de crecimiento geométrico bien definida. Por consiguiente, pueden llevar una gran cantidad de grupos funcionales en su periferia y esto les brinda una buena solubilidad en casi todos los solventes orgánicos y, en principio, una baja viscosidad.

1.1.2. Características estructurales.

La estructura general de un dendrimer incorpora tres partes bien definidas: el *núcleo* o *punto focal*, responsable del tamaño, forma y multiplicidad del sistema dendrítico; la *zona intermedia* que contiene las unidades de ramificación de la macromolécula, cuyo tamaño depende del número de generación; y finalmente la *periferia*, provista de un bien definido número de grupos funcionales terminales que dependen exclusivamente del número de generación⁶. El número de generación suele ser finito y limitado por el componente estérico asociado. Pierre-Gilles de Gennes⁷ postuló que el crecimiento exponencial en los dendrimeros no puede seguir de forma indefinida, y debe existir un número de generaciones límite o un radio límite, más allá del cual las estructuras dejan la tendencia de crecimiento ideal.

¹ A. Archut, F. Vögtle, *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, 17, 233-240.

² E. Bulheier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis*, **1978**, 155-158.

³ D.A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J.* **1985**, 17, 117-132.

⁴ U. Boas, P.M. Heegaard, *Chem. Soc. Rev.*, 2004, 33, 43-63.

⁵ B. Donnio, S. Buathong, I. Bury, D. Guillon, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 1495-1513.

⁶ S. M^a Hernández, *Nuevos materiales funcionales basados en cristales líquidos iónicos*, Tesis para optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias-ICMA, Universidad de Zaragoza-CSIC, **2010**.

⁷ P.G. De Gennes, H. Hervet, *J. Phys. Lett.*, **1983**, 44, 351-360.

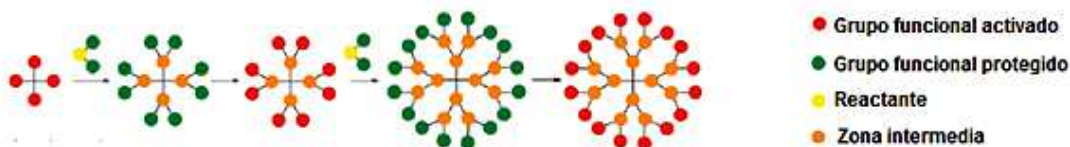
1.1.3. Síntesis.

Respecto a las estrategias más usadas para generar dendrímeros, cuando este es sintetizado desde el núcleo hacia la periferia se le conoce como síntesis divergente⁸. En cambio, cuando las ramas dendríticas o dendrones son construidos inicialmente para luego unirlos al núcleo molecular o átomo según sea el caso, se conoce como síntesis convergente⁹.

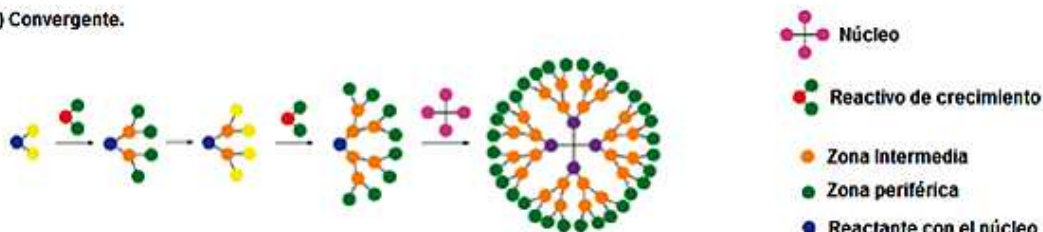
La síntesis de tipo divergente, usada inicialmente por Tomalia,³Newkome¹⁰ y Vögtle,² poseen como ventaja la capacidad de diseñar dendrímeros de altas generaciones. Sin embargo, con el aumento del número de generación, el número de reacciones se eleva también, por lo cual la efectividad del método disminuye y, de este modo, se generan conversiones incompletas, produciendo defectos estructurales que aumentan con el aumento de la generación.

La síntesis convergente procede desde la superficie del dendrímero hacia el centro, y de este modo se genera un dendrón que reaccionará posteriormente con el núcleo adecuado, completando la síntesis. Este procedimiento es ventajoso, ya que solo un número limitado de sitios activos están presentes por reacción, como resultado, se obtiene una importante disminución de defectos estructurales en el producto. Estos métodos fueron inicialmente descritos y usados por Fréchet¹¹ y Miller.¹¹ Sin embargo, al trabajar con dendrones muy grandes, el impedimento estérico asociado a estos, evita que los rendimientos de reacción sean óptimos para el diseño de dendrímeros de altas generaciones.

(A) Divergente.



(B) Convergente.



Esquema 1.1. Modelos de síntesis divergente (a) y convergente (b) de dendrímeros.

⁸(a) E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis*, 1978, 155. (b) D.A. Tomalia, A.M. Naylor, W.A. Goddard, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29, 138.

⁹S.M. Grayson, J.M.J. Fréchet., *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 3819-3867.

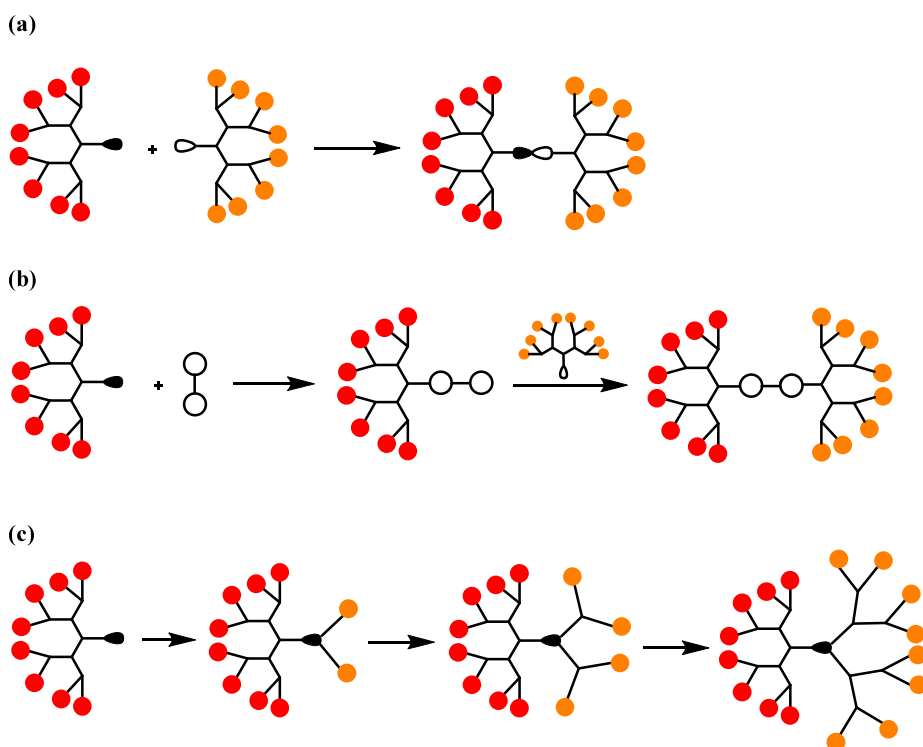
¹⁰G.R. Newkome, Z. Yao, G.R. Baker, V.K. Gupta, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2003-2004 (1985).

¹¹T. Miller, T.X. Neenan, *Chem. Mater.*, **1990**, 2, 346-349.

1.1.4. Dendrimeros tipo *Jano*.

También conocidos como codendrimeros bloque, el término *Jano* fue introducido por Goodby y colaboradores¹² haciendo referencia al dios de la mitología romana *de los comienzos y los finales*, representado por un hombre con dos caras opuestas. Estos dendrimeros corresponden a la unión de dos dendrones de naturaleza química distinta mediante un punto focal específico, de forma que se puedan combinar sus propiedades para un objetivo determinado, produciendo por lo tanto productos bifuncionalizados con una disposición perfectamente controlada de los grupos periféricos¹³, haciendo posibles sus aplicaciones principalmente en el campo de los materiales y la medicina¹⁴.

Respecto a su síntesis, el método más simple y empleado consiste en hacer reaccionar dos dendrones con funciones complementarias en el núcleo; de esta forma se unen ambos segmentos generando un nuevo punto focal (esquema 1.2. método a). Otra posibilidad es hacer reaccionar un dendrón con un núcleo multifuncional específico y de manera controlada para luego injertar la segunda sección (esquema 1.2. método b). Un tercer método consiste en utilizar el punto focal de un dendrón para luego, mediante procesos divergentes y mediante procesos de protección-desprotección, hacer crecer el segundo segmento de la molécula (esquema 1.2. método c).



Esquema 1.2. Modelos de síntesis de dendrimeros tipo *Jano*.

¹² I.M. Saez, J.W. Goodby, *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 4869-4877.

¹³ N. Gimeno, J. Vergara, M. Cano, J.L. Serrano, M.B. Ros, J. Ortega, C.L. Folcia, S. Rodríguez-Conde, G. Sanz-Enguita, J. Etxeberria, *Chem. Mater.*, **2012**, 25, 3, 286-296.

¹⁴ (a) J. Pan, M. Wen, D. Yin, B. Jiang, D. He, L. Guo, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 68, 14, 2943-2949. (b) A.L. Acton, C. Fante, B. Flatley, S. Burattini, I.W. Hamley, Z. Wang, F. Greco, W. Hayes, *Biomacromolecules*, **2013**, 14, 2, 564-574. (c) V. Percec, M.R. Imam, M. Petarca, P. Leowanawat, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 9, 4408-4420. (d) J. Mikkilä, H. Rosilo, S. Nummelin, J. Seisonen, J. Ruokolainen, M.A. Kostainen, *ACS Macro. Lett.*, **2013**, 2, 720-724.

1.1.5. Dendrímeros cristales líquidos.

1.1.5.1. Cristales líquidos.

El término cristal líquido (CL) se refiere a un estado de agregación que es intermedio entre el estado sólido cristalino y el líquido isotrópico¹⁵, por lo cual comparte características tanto del cristal como del líquido. El orden asociado a estas moléculas puede ser puramente orientacional, sin orden espacial. Una sustancia en este estado es fuertemente anisótropa en algunas de sus propiedades y, sin embargo, presentan un grado de fluidez que, en algunos casos, puede ser comparable a la de un líquido ordinario⁴. Las primeras observaciones del comportamiento mesógeno (comportamiento líquido cristalino) se hicieron a finales del siglo XIX por Reinitzer¹⁶ y Lehmann¹⁷.

Se pueden clasificar como CL liótropos¹⁸ (la fase líquido cristalina es formada por la disolución de mesógenos anfífilos en disolventes adecuados, bajo determinadas condiciones de temperatura y sobre todo concentración) o termótropos (calentamiento de un sólido o enfriamiento de un líquido isotrópico). Del mismo modo, los CL termótropos pueden clasificarse de acuerdo a su estabilidad termodinámica¹⁹: enantiótropos si se observa comportamiento mesógeno por calentamiento y enfriamiento, o monótropos si se observa solo por enfriamiento. Otro tipo de clasificación se hace respecto a la arquitectura molecular: tipo de núcleo molecular (vara o disco), incorporación de posibles centros quirales, longitud y número de cadenas, espaciadores, etc²⁰). La arquitectura molecular a su vez es determinante en la organización que puedan generar sus fases líquido cristalinas o mesofases: para CL tipo vara son usuales las nemáticas y esmécticas; para tipo disco son usuales las mesofases nemáticas y distintos tipos de fases columnares.

1.1.5.2. Dendromesógenos.

Los primeros estudios sobre estos nuevos mesógenos fueron realizados en la década de los 90, por Percec y colaboradores.²¹ Los dendromesógenos (o dendrímeros cristales líquidos) pueden ser considerados moléculas en bloque, de forma análoga a los copolímeros en bloque, donde el núcleo dendrítico y los grupos funcionales terminales (mesógenos o no-mesógenos) tenderán a la separación en diferentes micro-fases debido a su naturaleza química incompatible.²² Las propiedades mesomorfas (tipos de fases, temperaturas de transición, estabilidad térmica) dependen en gran medida del equilibrio entalpía/entropía, grado de incompatibilidad química y el tamaño de los bloques de construcción.

¹⁵ S. Chandrasekhar, *Liquid Crystal*, Cambridge University Press, Second Edition, **1992**.

¹⁶ T.J. Sluckin, D. A. Dunmur, H. Stegemeyer, *Crystals that flow: classic papers from the history of liquid crystals*. CRC Press, First Edition, **2004**, 3-19.

¹⁷ A. Dequidt, A.; Oswald, P.; *Eur. Phys. J. E.*, **2007**, 24, 157-166.

¹⁸ M. Barón, R.F.T. Stepto, *Pure. Appl. Chem.*, **2002**, 74, 493-509.

¹⁹ P. K. Gallagher, *Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry*, Elsevier Science B. V., Amsterdam, **2002**, 259-261.

²⁰ A. Bubnov, M. Kaspar, V. Novotná, V. Hamplová, M. Glogarová, N. Kapernaum, F. Giesselmann, *Liq. Cryst.* **2008**, 35, 1329-1337.

²¹ V. Percec, K. Kawasumi, *Macromolecules.*, **1992**, 25, 3843-3850.

²² D. Guillon, R. Deschenaux, *Curr. Opin. Solid. State. Mater. Sci.*, **2003**, 6, 515-525.

1.2. Derivados del pireno.

La unidad de pireno consiste en 4 anillos aromáticos fusionados entre sí, que por su elevada conjugación y alto rendimiento cuántico es un luminóforo muy apetecido²³. Además, se sabe que moléculas con anillos de pireno en los extremos son capaces de formar dímeros intramoleculares (excímeros) que presentan bandas de absorción distintas a las de los monómeros, lo que los hace bastante apetecidos para su uso como detectores moleculares en sistemas químicos y biológicos²⁴.

La fluorescencia y capacidad del pireno de generar excímeros, su planaridad y su capacidad de auto-organizarse en sistemas preferentemente columnares, han convertido al pireno en un grupo interesante para estudiar el comportamiento líquido cristalino, lo cual ha originado variadas publicaciones al respecto²⁵ así como también ha despertado interés para incluirlo en sistemas dendríticos, principalmente en dendromesógenos²⁶.

1.3. Nanopartículas de Oro.

1.3.1. Generalidades.

Las nanopartículas, por definición, son sistemas comúnmente metálicos con tamaños menores a los 100 nanómetros de diámetro. Estas especies exhiben propiedades físicas y químicas que difieren enormemente del comportamiento macroscópico de la misma especie, lo que depende tanto de la composición química como de la morfología del material (tamaño, forma y defectos)²⁷.

Las nanopartículas de metales nobles, y específicamente las nanopartículas de oro (AuNP), exhiben excelentes propiedades físicas, químicas y biológicas. Las AuNP pueden ser producidas con distintos tamaños y formas, y además pueden ser funcionalizadas con una amplia gama de ligandos, con el fin de poder vectorizar selectivamente fármacos, macromoléculas, material genético, etc²⁸. Esto, sumado a su baja citotoxicidad y biocompatibilidad, hace que las AuNP's sean muy buscadas para aplicaciones en medicina.

²³ J. Wang, H.B. Liu, S. Park, S.Y. Kim, T. Joo, C.S. Ha, *RSC Adv.*, **2012**, 2, 4242-4249.

²⁴ (a) F.M. Winnik, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 587-614. (b) A.C. Ribou, J. Vigo, J.M. Salmon, *Photochem. Photobiol.*, **2004**, 80, 2, 274-280. (c) T. Rharass, J. Vigo, J.M. Salmon, A. C. Ribou, *Anal. Biochem.*, **2006**, 357, 1-8.

²⁵ (a) A. Hayer, V. de Halleux, A. Köler, A. El-Garouhy, E.W. Meijer, J. Barberá, J. Tant, J. Levin, M. Lehmann, J. Gierschner, J. Cornil, Y.H. Geerts, *J. Phys. Chem. B.*, **2006**, 110, 7653-7659. (b) Y. Sagara, T. Kato, *Angew. ChemInt. Ed.*, **2008**, 47, 28, 5175-5178.

²⁶ (a) P. Rajakumar, K. Visalakshi, S. Ganesan, P. Maruthamuthu, S.A. Suthanthiraraj, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2012**, 85, 8, 902-911. (b) Y. Kamikawa, T. Kato, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 12, 2463-2466. (c) V. Percec, M. Glodde, T.K. Bera, Y. Miura, I. Shiyonovskaya, K.D. Singer, V.S.K. Balagurusamy, P.A. Heiney, I. Schnell, A. Rapp, H.-W. Spiess, S.D. Hudson, H. Duan, *Nature*, **2002**, 417, 384-387. (d) S. Cicchi, P. Fabbrizzi, G. Ghini, A. Brandi, P. Foggi, A. Marcelli, R. Righini, C. Botta, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 3, 754-767. (e) J. You, G. Li, R. Wang, Q. Nie, Z. Wang, J. Li, *Phys. Chem.*, **2011**, 13, 17825-17830.

²⁷ (a) G.L. Nealon, R. Greget, C. Dominguez, Z.T. Nagy, D. Guillon, J.L. Gallani, B. Donnio, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 349-370. (b) G.J. Hutchings, M. Brust, H. Schmidbaur, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 1759-1765.

²⁸ (a) R. Bhattacharya, P. Mukherjee, *Adv. DrugDelivery Rev.*, **2008**, 60, 1289-1306. (b) S. Rana, A. Bajaj, R. Mout, V.M. Rotello, *Adv. DrugDelivery Rev.*, **2012**, 64, 200-216. (c) S. Al-Qadi, C. Remuñan-López, *Monografías XXVIII: Nanotecnología farmacéutica.*, Real academia nacional de farmacia, Madrid, España. **2009**.

1.3.2. Síntesis.

La copa de *Licurgus* fue fabricada en torno al siglo IV a.c. en Roma representa el primer vestigio sobre el desarrollo de las nanopartículas de oro y plata, en donde mediante una reducción de los metales durante el tratamiento del vidrio se forma la dispersión fina de nanopartículas que son las responsables de la coloración de la copa²⁹. Posteriormente, Faraday en 1857 describe la formación de disoluciones coloidales de oro con característico color rojo, mediante la reducción de cloruro de oro con fosforo³⁰. Turkevich en 1951 describe la obtención de nanopartículas de oro (AuNP's) con tamaños entre 10-20 nm mediante estabilización con citratos³¹. Finalmente, en 1994, Brust y colaboradores describieron un método bifásico para la síntesis de AuNP de 2 nm de diámetro, para lo cual las sales de oro eran transferidas hacia la fase orgánica mediante un transportador de fase (bromuro de tetraoctilamonio) y luego reducidas mediante borohidruro de sodio (NaBH₄) en presencia de tioles para estabilizar las nanopartículas³². Desde entonces, la técnica de Brust se ha mantenido principalmente porque permite de manera sencilla la síntesis de AuNP con tamaños y formas específicas, estables tanto térmicamente como frente al aire, lo cual ha permitido el desarrollo de la investigación en este tema.

1.3.3. Híbridos AuNP-CL.

1.3.3.1. Generalidades.

Uno de los principales desafíos de la actual nanotecnología es generar nuevos métodos para ensamblar de manera certera bloques de construcción molecular a escala nanométrica. Por eso se busca generar nanomateriales que sean capaces de autoensamblarse en estructuras organizadas más grandes³³. Los materiales líquido cristalinos ofrecen oportunidades únicas en el campo de las nanopartículas, debido al orden intrínseco y propiedades de fluidez que poseen, lo que permite obtener arquitecturas moleculares complejas, con alta capacidad de ordenamiento^{27a}. La madurez que ha alcanzado la investigación en cristales líquidos permite usar el estado mesomorfo más como una herramienta de control estructural y aplicarlo en la generación de nuevos sistemas que combinan las propiedades mesógenas y las de AuNP, lo que ha propiciado varios trabajos³⁴.

1.3.3.2. Síntesis de híbridos AuNP-CL.

La síntesis de híbridos está sujeta a la naturaleza y morfología de la NP buscada. Esta se ve afectada por factores como el método sintético empleado, la presencia de posibles impurezas, la presencia de estabilizadores y la química de superficie del material. Una vez generadas las AuNP's, se procede a la funcionalización/estabilización de estas, para lo cual los métodos más usuales son el método de Brust-Schiffrin modificado⁶⁴ y el proceso de dos pasos en donde las NP se sintetizan con una capa protectora de alcanotioles y luego se realiza un intercambio de ligandos en un disolvente adecuado.³⁵ El primer método da como producto NP recubiertas solo con el ligando de interés (aunque no necesariamente está cubierto por completo); en cambio en el segundo, las NP quedan cubiertas por mezclas de ligandos, los de alcanotioles y el ligando mesógeno de interés.

²⁹ I. Freestone, N. Meeks, M. Sax, C. Higgitt, *Gold Bull.*, **2007**, 40, 4, 270-277.

³⁰ P.P. Edwards, J.M. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 5480-5486.

³¹ J. Turkevich, P.C. Stevenson, J. Hillier, *Discuss. Faraday Soc.*, **1951**, 11, 55-75.

³² M. Brust, M. Walker, D. Bethell, D. Schiffrin, R. Whyman, *J. Chem Soc.*, **1994**, 801-802.

³³ T. Hegmann, H. Qi, V.M. Marx, *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, **2007**, 17, 3, 483-508.

³⁴ (a) H. Qi, B. Kinkead, V.M. Marx, H.R. Zhang, T. Hegmann, *ChemPhysChem.*, **2009**, 10 1211-1218. (b) S. Umadevi, X. Feng, T. Hegmann, *Adv. Funct. Mater.*, **2013**, 23, 1393-1403. (c) L.Cseh, G.H. Mehl, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 13376-13377. (d) M. Draper, I.M. Saez, S.J. Cowling, P. Gai, B. Heinrich, B. Donnio, D. Guillon, J.W. Goodby, *Adv. Funct. Mater.*, **2011**, 21, 1260-1278.

³⁵ M.-C. Daniel, D. Astruc, *Chem. Rev.*, **104**, 293-346 (2004).

1.3.3.3. Híbridos AuNP-dendrimeros.

Uno de los factores importantes de diseño que deben ser considerados al preparar sistemas híbridos AuNP-CL es el tamaño del núcleo y la arquitectura específica del ligando. Se debe mantener una proporción del tamaño del componente orgánico frente a las AuNP. Los dendrimeros y dendrones ofrecen algunas ventajas en este contexto, debido a la capacidad de control sobre su estructura y composición^{27a}. Inicialmente los trabajos en esta temática fueron realizados con dendrimeros de PAMAM³⁶, tipo Frechet³⁷, tipo Newkome³⁸ o de PPI³⁹. Posteriormente, se han desarrollado diversos estudios que intentan favorecer la formación de sistemas AuNP-CL con dendrones no-mesógenos y mesógenos. Aunque la mayoría de los estudios publicados previamente no han sido fructíferos en cuanto a propiedades mesógenas se refiere, han demostrado, que se logra un alto grado de control estructural⁴⁰ (ensamblajes 2D y 3D) y sustitución del ligando de acuerdo al método seleccionado.

³⁶ (a) M.E. Garcia, L.A. Baker, R.M. Crooks, *Anal. Chem.*, **1999**, 71, 256-258. (b) R.M. Crooks, M. Zhao, L. Sun, V. Chechick, L.K. Yeung, *Acc. Chem. Res.*, **2001**, 34, 3, 181-190.

³⁷ D. Li, J. Li, *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.*, **2005**, 255-259.

³⁸ T.J. Cho, A. Zangmeister, R. MacCuspie, A. Patri, V.A. Hackley, *Chem. Mater.*, **2011**, 23, 10, 2665-2676.

³⁹ X. Sun, X. Jiang, S. Dong, E. Wang, *Macromol. Rapid. Comm.*, **2003**, 24, 17, 1024-1028.

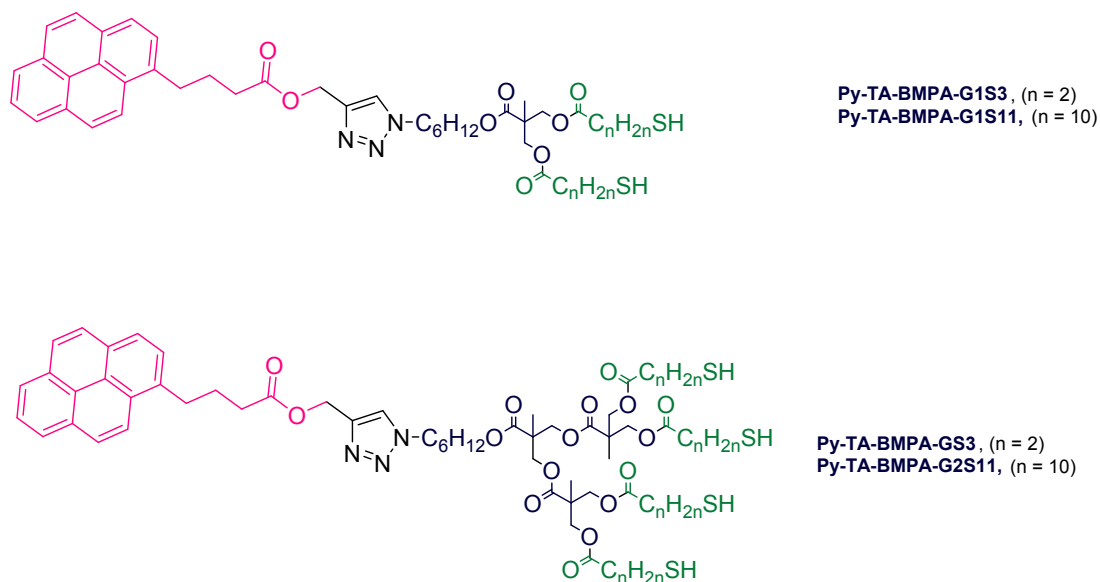
⁴⁰ (a) Y. Komine, I. Ueda, T. Goto, H. Fujihara, *Chem. Commun.*, **2006**, 302-304. (b) S. Nakao, K. Torigoe, K. Kon-No, *J. Phys. Chem. B.*, **2002**, 106, 47, 12098-12100.

2. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO.

2.1. Objetivos.

En el presente trabajo de fin de master, se desean preparar dendrímeros para funcionalización de AuNP de distintos tamaños.

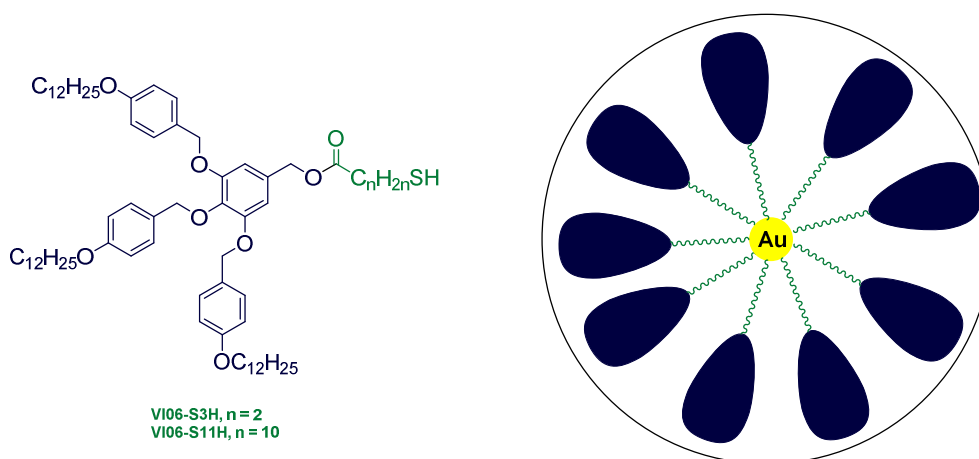
En una primera aproximación, los dendrímeros serán de tipo *Jano* (Esquema 2.1.) y estarán compuestos por una zona basada en *bis*-MPA de distintos números de generación (primera y segunda) con grupos tiol en su periferia y unidos por un punto focal (triazol) a otra zona con un grupo que favorezca alguna propiedad física determinada, en este caso, el grupo pireno, con una luminiscencia intensa y característica, en donde su actividad responde a modificaciones estructurales. Con este tipo de moléculas se espera poder funcionalizar nanopartículas de oro *in-situ*, y estudiar el efecto que produce el número de grupos funcionales tiol (dependiente del número de generación del dendrímero) y el efecto de la longitud del espaciador tanto en la organización del híbrido como en la propiedad física.



Esquema 2.1. Estructura de dendrones tipo *Jano* basados en *bis*-MPA que se incorporaran a las AuNP.

En la segunda aproximación, el objetivo es funcionalizar nanopartículas de oro con dendromesógenos derivados de poli(bencil) éteres con propiedades mesógenas conocidas, de manera que se pueda promover esta propiedad hacia el híbrido AuNP; esto es, tanto el comportamiento cristal líquido como el tipo de organización macroscópica generado (Esquema 2.2.), intentando favorecer disposiciones de tipo columnar. Hasta ahora son escasas las publicaciones que describen organizaciones columnares de NPs.

2. Objetivos y planteamiento.



Esquema 2.2. Estructura general de los dendrones promesógenos y su posible conformación tipo disco en un híbrido con AuNP.

Es importante resaltar que la generación de híbridos entre AuNP y cristales líquidos es un trabajo que lleva poco tiempo en desarrollo (aproximadamente 10 años) y está en un ritmo ascendente de interés y número de publicaciones. Además, el desarrollo de híbridos AuNP con dendrímeros es igual de reciente y cada día atrae más interés por la capacidad de control que se puede ejercer y el gran número de posibles aplicaciones tanto en óptica como biomedicina. La innovación que aporta este TFM es dar las directrices para poder iniciar trabajos sobre esta temática, intentando utilizar la experiencia de nuestro grupo en el diseño de dendrímeros de diversos tipos y con propiedades específicas, y combinar esa experiencia con las posibilidades que ofrecen las nanopartículas.

2.2. Planteamiento.

El trabajo se estructura consecutivamente de la siguiente forma:

- Síntesis y caracterización de dendrones derivados de *bis*-MPA de primera y segunda generación funcionalizados con ácidos ω -mercaptoalcanoicos.
- Síntesis y caracterización de derivados de pireno.
- Síntesis y caracterización de ligandos dendríticos tipo *Jano*.
- Síntesis y caracterización de ligandos dendríticos promesógenos.
- Síntesis y caracterización de sistemas híbridos tiol-*bis*-MPA con AuNP.
- Síntesis y caracterización de sistemas híbridos dendromesógenos con AuNP.
- Estudios de organización estructural y actividad.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

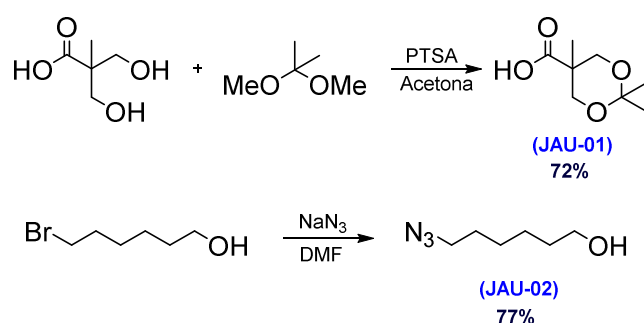
3.1. Desarrollo de la síntesis orgánica.

3.1.1. Síntesis de los dendrones derivados de *bis*-MPA de primera y segunda generación.

En este apartado se detallan el diseño, los esquemas sintéticos y las metodologías para lograr la formación de dendrones de *bis*-MPA de primera (BMPA-G1) y segunda generación (BMPA-G2).

El ácido 2,2-bis-(hidroximetil)propiónico comercial se funcionaliza con el fin de proteger los grupos hidroxilo con 2,2-dimetoxipropano, en presencia de APTS como catalizador y acetona seca como disolvente, formando el cetal cíclico (**JAU-01**)¹. Por otra parte, se logra generar el 6-azidohexanol (**JAU02**), mediante sustitución nucleófila bimolecular del 6-bromohexanol con NaN_3 en DMF seca² (ver Esquema 3.1).

Esquema 3.1. Síntesis de los precursores JAU-01 y JAU-02.

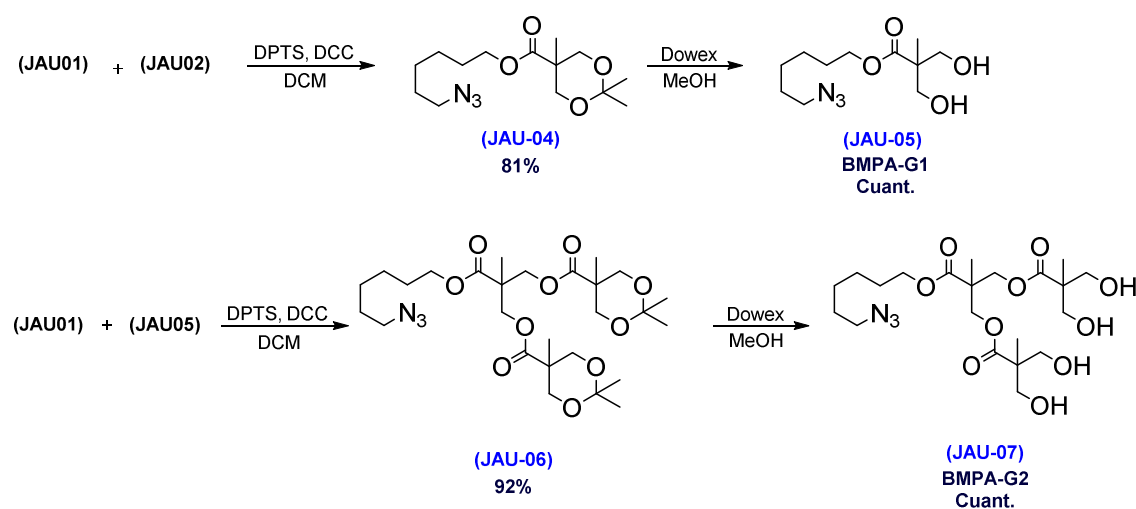


En un paso posterior (Esquema 3.2.), se procede a sintetizar el dendrón **JAU-04** mediante esterificación de Steglich³; esto es, mezclando el cetal **JAU-01** con DPTS previamente sintetizada y el 6-azidohexanol **JAU-02** en DCM seco bajo atmósfera de argón, y adicionando a continuación DCC disuelta en DCM seco. Esta reacción permite la obtención del éster correspondiente con buenos rendimientos y en condiciones suaves que son adecuadas para evitar la desprotección del cetal, que llevaría a la generación de productos de polimerización no deseados. Tras el aislamiento y purificación del éster de interés, se procede a desproteger el cetal mediante el empleo de resina ácida Dowex® 50W X8 en metanol, que también garantiza condiciones suaves de desprotección del cetal, evitando la rotura de los ésteres de *bis*-MPA y sus derivados. De esta forma se obtiene el dendrón de primera generación **BMPA-G1 (JAU-05)**. De manera análoga, se generan los dendrones de segunda generación **BMPA-G2** por acoplamiento de **JAU-05** con **JAU-01** mediante esterificación de Steglich, obteniéndose el compuesto **JAU-06**, que se desprotege empleando la resina ácida descrita anteriormente sobre metanol, dando lugar al dendrón de segunda generación **JAU-07**.

¹ H. Ihre, A. Hult, J. M. J. Frechet, I. Gistov., *Macromolecules*, **1998**, 31, 4061-4068.

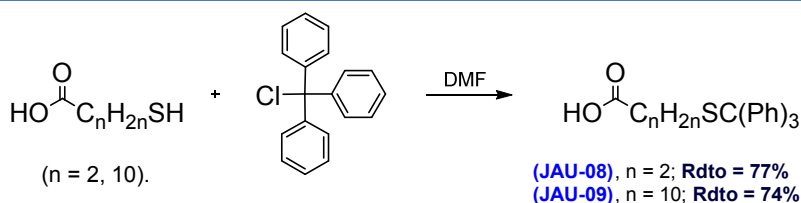
² S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5188-5240.

³ J. S. Moore, S. I. Stupp., *Macromolecules*, **1990**, 23, 65-70.

Esquema 3.2. Síntesis de los dendrones BMPA-G1 y BMPA-G2.

3.1.2. Síntesis de los derivados de los ácidos ω-mercaptoalcanoicos.

En el desarrollo de este trabajo, se pretende generar ligandos de tipo dendrítico que serán injertados sobre AuNP. Por este motivo los dendrones diseñados deben contener grupos funcionales en la superficie que sean capaces de unirse a la superficie de las NP. Para este trabajo se ha seleccionado el grupo tiol; por lo cual, para funcionalizar la superficie de los dendrones de primera (**BMPA-G1**) y segunda generación (**BMPA-G2**), es necesario la incorporación de cadenas con grupos terminales azufrados. Sin embargo, se debe evitar adicionar a los dendrones directamente las moléculas con el grupo tiol libre (en este caso, los ácidos ω-mercaptoalcanoicos), ya que se producirían acoplamiento no deseados (principalmente tioésteres), por lo cual este grupo debe ser previamente protegido. En consecuencia, se debe plantear tanto la funcionalización del dendrón, como la posterior desprotección del grupo azufrado en condiciones suaves, de forma que se evite la descomposición de la molécula de interés.

Esquema 3.3. Síntesis general de los ácidos n-trifenilmetil-tio-alcanoicos.

La protección del grupo tiol se lleva a cabo con cloruro de triphenilmetilo, que es un buen grupo protector tanto para alcoholes⁴ como para tioles⁵, bastante selectivo y que se puede remover en condiciones suaves con empleo de resinas ácidas⁶, entre otros métodos. De esta forma, se generan los ácidos n-trifenilmetil-tio-alcanoicos **JAU-08** y **JAU-09** dependiendo de la longitud de la cadena.

⁴M. P. Reddy, J. B. Rampal, S. L. Beaucage, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 01, 18, 23-26.

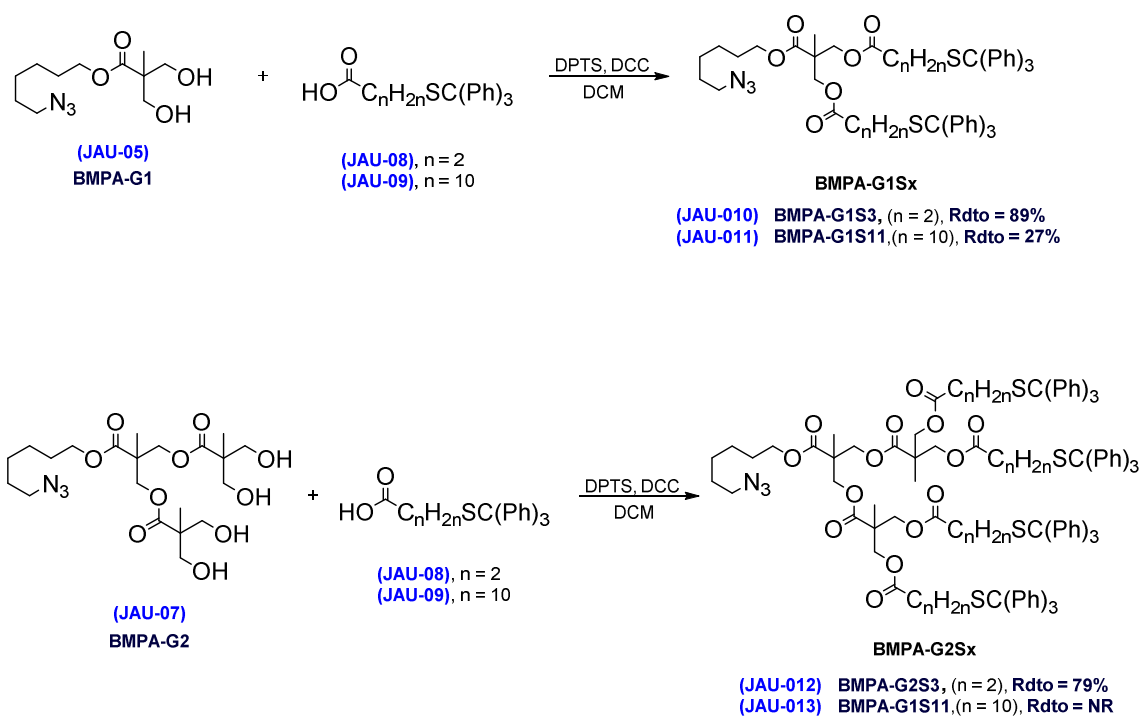
⁵L. Zervas, I. Photaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 20, 3887-3897.

⁶(a) R. P. Iyer, Z. Jiang, D. Yu, W. Tan, S. Agrawal, *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 22, 3611-3623. (b) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, Third Edition, **1999**, John Wiley & Sons, Inc. 468-469.

3.1.3. Funcionalización de los dendrones de *bis*-MPA de primera y segunda generación.

La funcionalización de los dendrones basados en *bis*-MPA de primera (**BMPA-G1**) y segunda generación (**BMPA-G2**) se realiza mediante esterificación de Steglich, de la misma forma descrita para los dendrones antes sintetizados, obteniéndose los compuestos de primera (**BMPA-G1S3** y **BMPA-G1S11**) y segunda generación (**BMPA-G2S3** y **BMPA-G2S11**) descritos en el esquema 3.4.

Esquema 3.4. Funcionalización de dendrones de primera (**BMPA-G1**) y segunda generación (**BMPA-G2**).



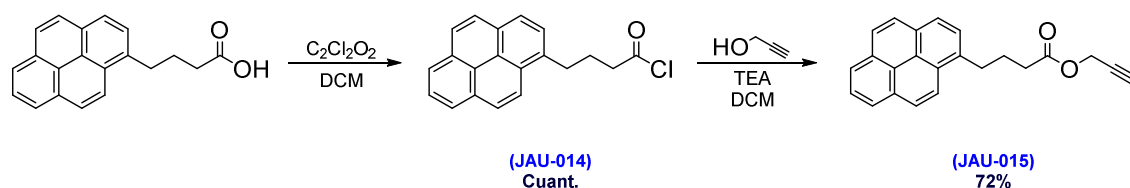
3.1.4. Síntesis de los derivados de pireno.

El ácido 4-(piren-1-il)butanoico se modifica químicamente para que en las transformaciones posteriores pueda ser combinado con los dendrones de *bis*-MPA (primera y segunda generación descritos previamente) mediante reacciones tipo *click*. De este modo, en una primera etapa el ácido es modificado al correspondiente cloruro mediante el empleo de cloruro de oxalilo en DCM seco y DMF como catalizador de la reacción (cantidad catalítica), dando lugar al reactivo de Vilsmeier-Haack⁷ que luego reacciona con el ácido para formar el derivado clorado deseado (**JAU-014**). Una vez formado el cloruro de ácido, este se adiciona sobre una mezcla de alcohol propargílico y TEA en DCM seco para formar el alquino-éster correspondiente (**JAU-015**) vía alcoholísis como se muestra en el esquema 3.5. La reacción de alcoholísis de cloruros de ácidos se puede optimizar mediante adición de distintas bases no nucleófilas (piridina⁸, 4-DMAP⁹, etc.) y/o tipos de disolventes (acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidona, etc.), pero esa optimización queda fuera de la temática de este trabajo de fin de máster.

⁷ J.J. Li, *Namereactions*, Springer Berlín Heidelberg, **2006**, 605.

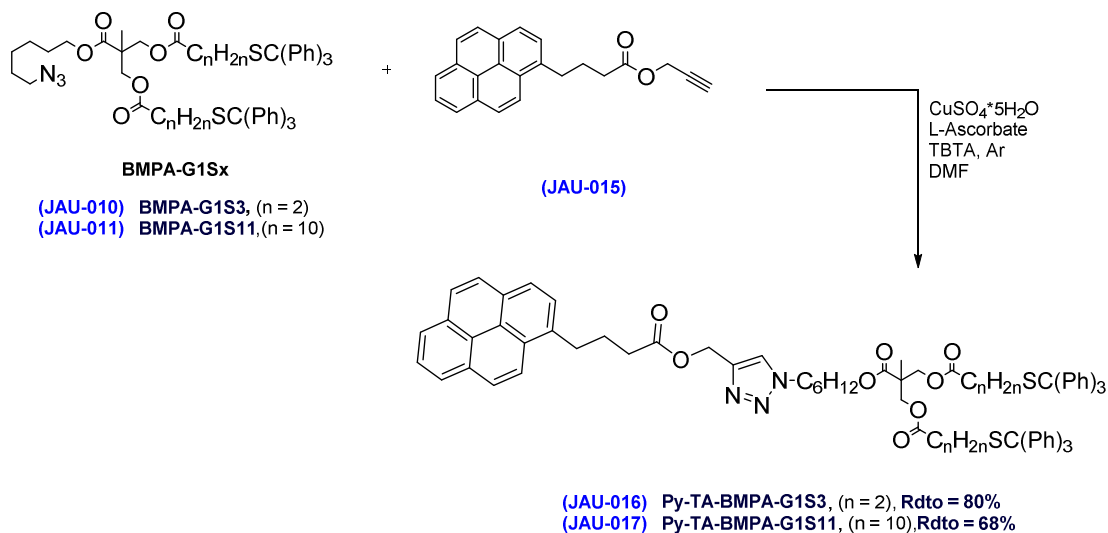
⁸ A. R. Fersht, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 5432-5442.

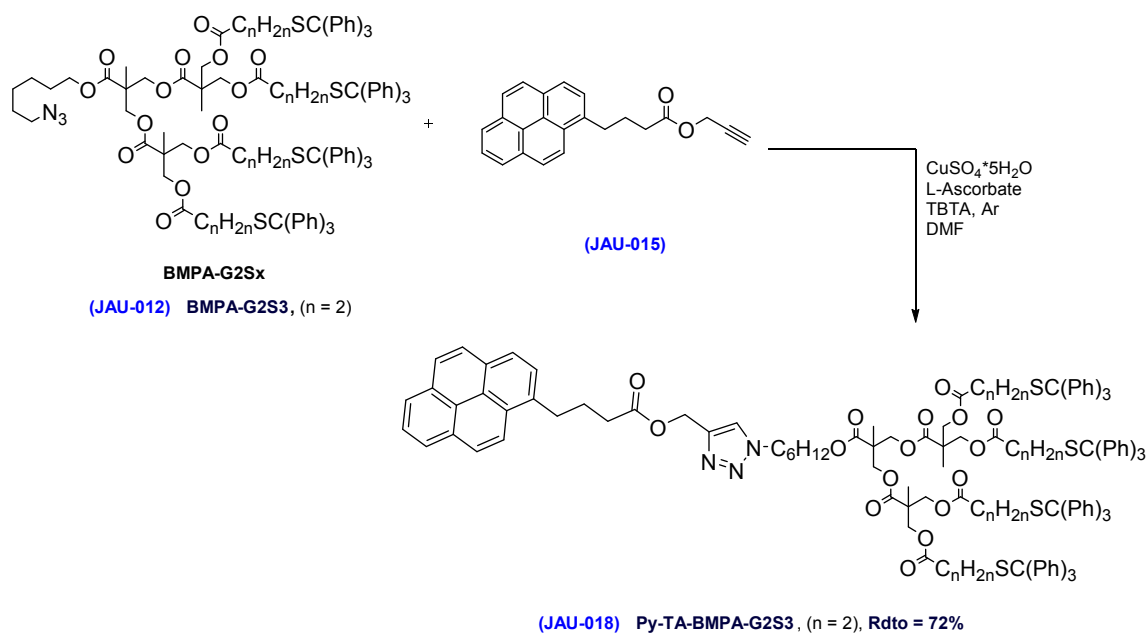
⁹ E. F. V. Scriven, *Chem. Soc. Rev.*, **1983**, 12, 129.

Esquema 3.5. Síntesis de los derivados del ácido pirenobutírico.

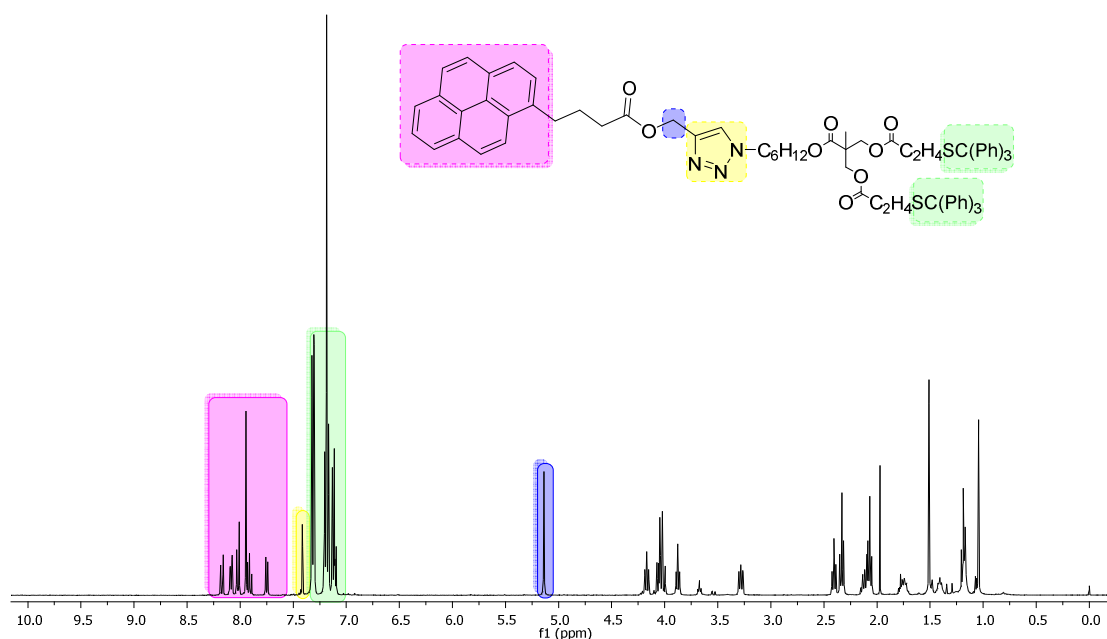
3.1.5. Síntesis de los ligandos dendríticos vía cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos.

Los dendrones azidohexil derivados de *bis*-MPA de primera (**BMPA-G1S3** y **BMPA-G1S11**) y segunda generación (**BMPA-G2S3**) previamente sintetizados (esquema 3.4) se acoplan al alquino derivado del ácido 4-(piren-1-il)-butanoico (**JAU-015**) mediante cicloadición de azidas y alquinos catalizada por cobre (I), coloquialmente conocida como química *click*¹⁰. Este método, inicialmente descrito en 1960 por el profesor Huisgen¹¹, fue modificado por requerir de altas temperaturas de trabajo y amplios tiempos de reacción. En el 2002, Meldal y col.¹² desarrollaron la técnica adicionando cobre (I) como catalizador, y de esta forma se logra trabajar a temperatura ambiente y aumentar tanto la velocidad de reacción como la regioespecificidad. El mismo año, K.B. Sharpless *et al.*¹³ desarrollaron lo que será la técnica más depurada, al reducir *in-situ* el cobre (II) a cobre (I), empleando $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y ascorbato sódico como agente reductor. El uso de ligandos capaces de formar quelatos con el Cu (I) aumenta la velocidad de la reacción, principalmente por evitar la oxidación a Cu (II), y para ello el empleo de ligandos tipo bases nitrogenadas es importante. En este caso se emplea TBTA¹⁴, ya que reduce al mínimo la cantidad de cobre necesaria para la reacción sin aumentar los tiempos de reacción ni disminuir los rendimientos. El diseño general de la reacción se exhibe en los esquemas 3.6 y 3.7.

Esquema 3.6. Síntesis de los ligandos vía cicloadición 1,3-dipolar de azidas (1ª generación) y alquinos.¹⁰ H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 11, 2004-2021.¹¹ R. Huisgen, *Introduction, Survey and Mechanism in 1,3-dipolar cycloaddition*, **1984**, A. Padwa Ed. (Wiley-Interscience, New York), Vol. 1, 1-176.¹² C.W. Tomø, C. Christensen, M. Medal, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057-3064.¹³ V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 2596-2599.¹⁴ T.R. Chan, R. Hilgraf, K.B. Sharpless, V.V. Fokin, *Org. Lett.*, **2004**, 17, 6, 2853-2855.

Esquema 3.7. Síntesis de los ligandos vía cicloadición 1,3-dipolar de azidas (2da generación) y alquinos.

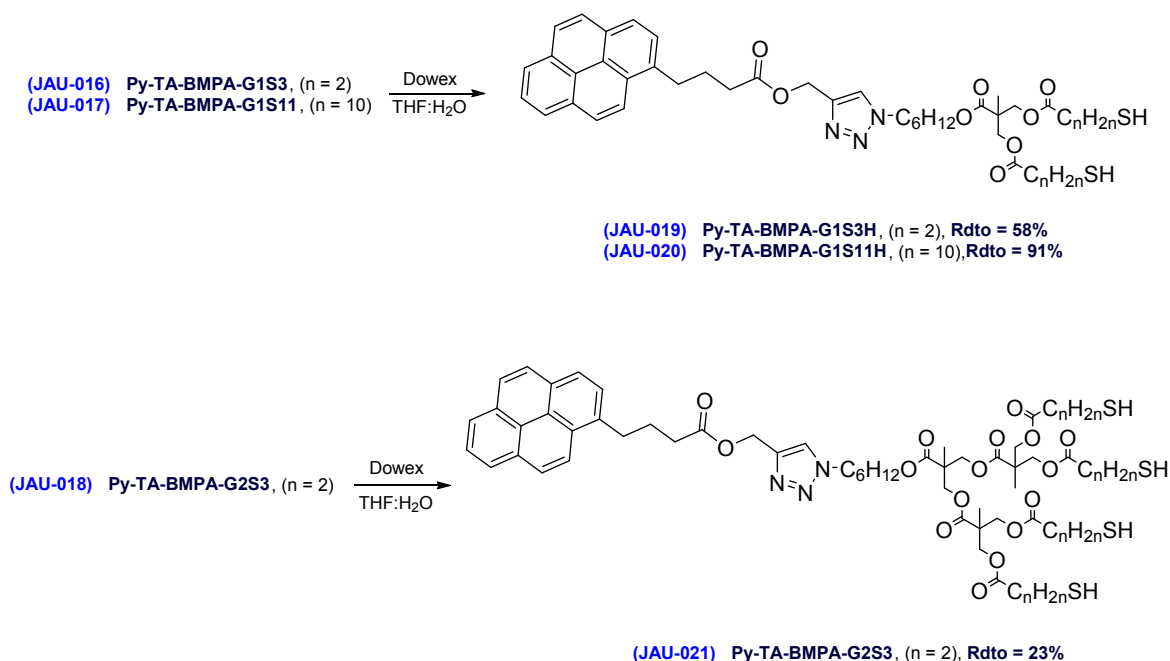
Mediante estudios de RMN- ^1H se observa el éxito de la reacción *click* (imagen 3.1). Para el dendrón Py-TA-BMPA-G1S3 se observa la desaparición de la señal correspondiente al protón del alquino precursor ($\delta = 2.40$ ppm; t, $J = 2.5$ Hz, 1H) y la aparición de la señal correspondiente al protón del anillo de triazol ($\delta = 7.41$; s, 1H), como también, el cambio de la señal de los protones correspondiente al propargilo precursor (zona azul, imagen 3.1.) desde 4.63 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H) a una señal en 5.14 (s, 2H) en el triazol. El desplazamiento de las señales respecto a la azida (BMPA-G1S3) cuando forma el triazol es desde 3.17 ppm (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) hasta 4.17 ppm (t, $J = 7.3$ Hz, 2H).

**Imagen 3.1.** RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) de Py-TA-BMPA-G1S3 (**JAU-016**) y sus señales características.

También se confirma el éxito de la reacción mediante espectrometría de masas (MS-MALDI) en donde se observa la aparición de un solo pico correspondiente al peso del compuesto de interés (1245.65 (100%) [$C_{78}H_{75}N_3O_8S_2$]).

Tras la síntesis de los ligandos dendríticos, se procede a la desprotección del grupo tiol mediante el empleo de resina ácida Dowex® 50W X8 como se describió anteriormente, pero en este caso en THF/H₂O (90:10) como disolvente¹⁵, garantizando la completa solubilidad del ligando para conseguir rendimientos más eficientes (esquema 3.8).

Esquema 3.8. Desprotección de los ligandos dendríticos de primera y segunda generación.

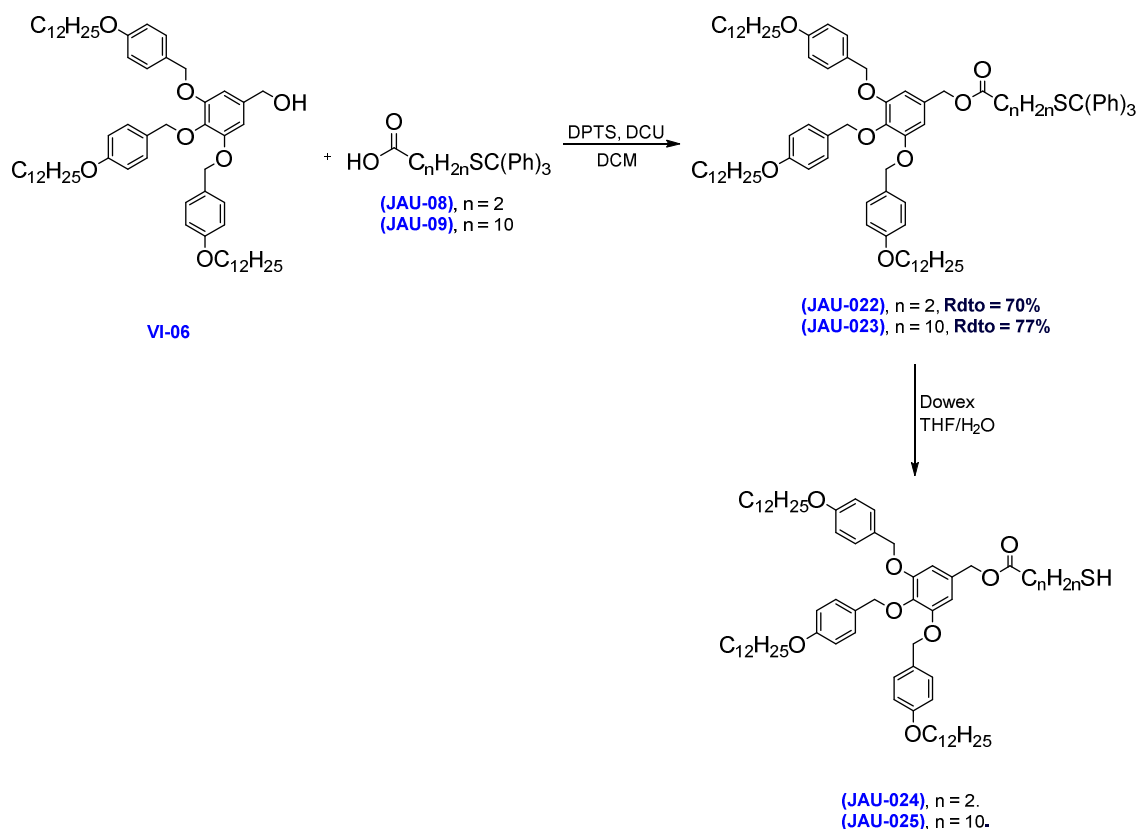


3.1.6. Síntesis de los ligandos dendríticos promesógenos.

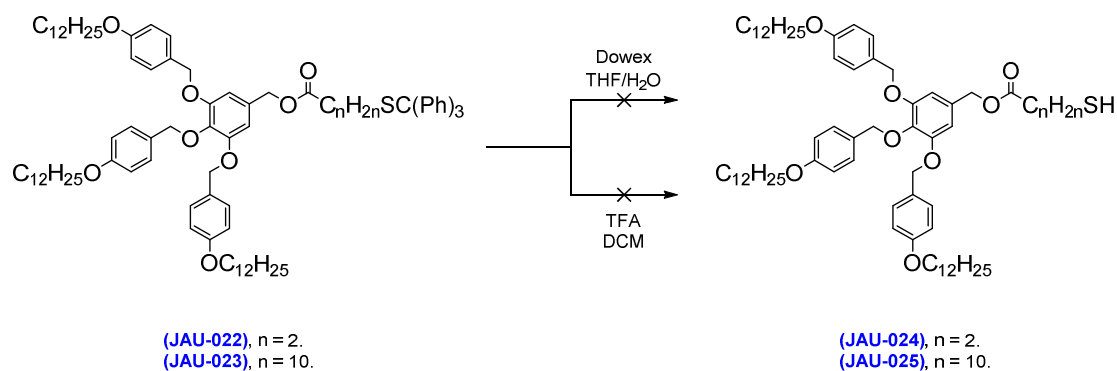
En esta sección se describe el trabajo con dendrones de poli(bencil éteres) previamente sintetizados por el grupo de Cristales Líquidos y Polímeros de la Universidad de Zaragoza¹⁶. En este caso el dendrón escogido (VI-06) corresponde a un sistema de segunda generación que posee propiedades líquido cristalinas monótropas (solo observables mediante enfriamiento del líquido isotrópico) y genera organizaciones de tipo columnar hexagonal (Col_h). El dendrón en cuestión se somete a funcionalización mediante esterificación de Steglich con los grupos carboxilo de los ácidos ω-mercaptoalcanoicos (JAU-08 y JAU-09) sintetizados en este trabajo, obteniéndose los compuestos (JAU-022 y JAU-023). En una etapa posterior se intenta desproteger el enlace tioeter mediante el empleo de resina ácida Dowex® 50W X8 en THF:H₂O para obtener los tioles correspondientes (JAU-024 y JAU-025). El diseño se detalla en el esquema 3.9.

¹⁵ A.L. Korich, A.R. Walker, C. Hincke, C. Stevens, P.M. Iovine, *J. Polymer. Sci. Polymer. Chem.*, **2010**, 48, 24, 5767-5774.

¹⁶ V. Iguarbe, *Dendrimeros de bloque basados en poli(bencil éter): Mesomorfismo y luminiscencia*, Trabajo académicamente dirigido, **2012-2013**.

Esquema 3.9. Funcionalización y desprotección de los dendrones promesógenos.

Sin embargo, no es posible desproteger los compuestos (**JAU-022** y **JAU-023**), por lo cual se cambia el método, añadiendo ácido trifluoroacético (TFA) progresivamente desde un 5% a un 20% en volumen total del sistema y seguido por CCF; sin embargo, aun así el sistema no se desprotege. De acuerdo a la literatura, dependiendo de las características químicas de cada compuesto el grupo protector tritilo puede removerse fácilmente y en condiciones suaves en sistemas alifáticos, como es nuestro caso. Por el contrario, para sistemas peptídicos y aromáticos la desprotección acaba siendo un desafío en donde los buenos resultados son escasos. En estudios posteriores se realizará la búsqueda de estrategias sintéticas adecuadas para cada sistema químico en específico; en el caso de este trabajo de fin de máster, este apartado no se ha logrado.

Esquema 3.10. Funcionalización y desprotección de los dendrones promesógenos.

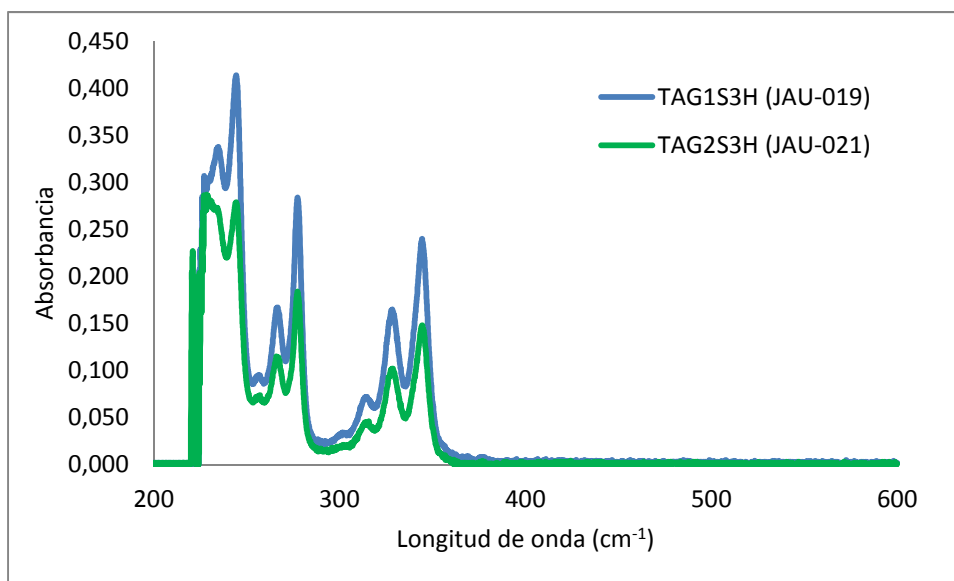
3.1.7. Estudios de las propiedades ópticas.

Como se expuso en los antecedentes, la unidad de pireno es apetecida por sus propiedades ópticas, en especial la luminiscencia asociada. Esa es la razón por la que se han realizado estudios de espectroscopia ultravioleta-visible (UV-Vis) por absorción y emisión.

Se han preparado disoluciones de los dendrímeros de *bis*-MPA **JAU-019** y **JAU-021** en DCM. La concentración de estas disoluciones es de 10^{-5} M y serán usadas para determinar la longitud de onda máxima (λ_{max}) de absorción de los dendrones con las unidades de pireno, absorción debida a las interacciones π - π^* entre los anillos aromáticos fusionados de la unidad funcional.

Compuesto	λ_{max} (nm)	ϵ ($\text{cm}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$)
PY-TA-G1S3H (JAU-019)	245, 266, 277, 313, 328, 344	8260, 3340, 5680, 1420, 3300, 4800
PY-TA-G2S3H (JAU-021)	244, 266, 277, 314, 329, 344	5560, 2280, 3620, 900, 2000, 2960

Tabla 3.1.1. Longitud de onda máxima de absorción (λ_{max}) y absorptividad molar (ϵ) calculada de los dendrímeros de *bis*-MPA **JAU-019** y **JAU-021**. Concentración de las disoluciones 10^{-5} M.

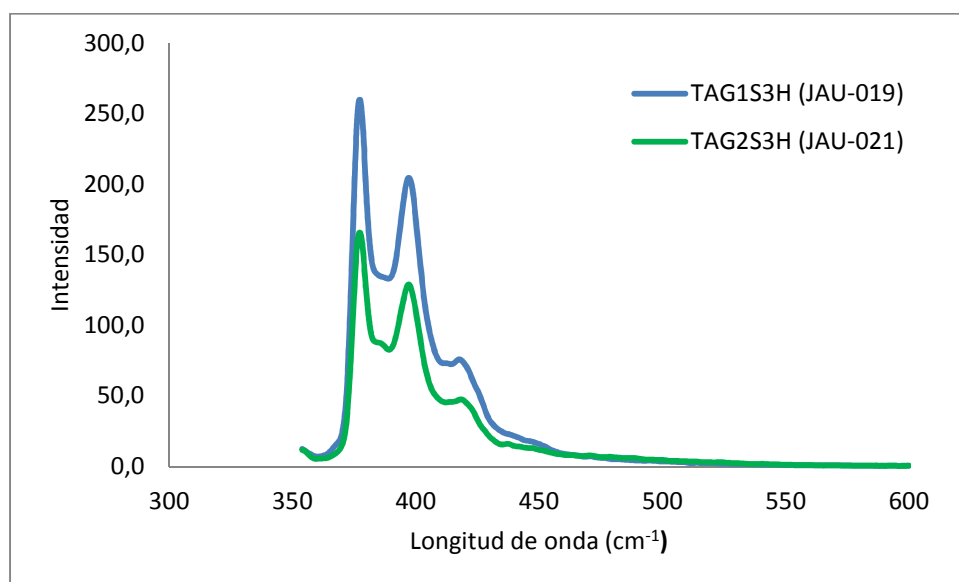


Grafica 3.1.1. Espectros de absorción de los dendrímeros de *bis*-MPA **JAU-019** y **JAU-021**.

De la gráfica 3.1.1. se extraen las longitudes máximas de absorción, que se serán las longitudes de onda a las que trabajaremos posteriormente para estudiar la emisión de los dendrímeros. Además es importante comentar que las formas de las bandas son consistentes con lo descrito en la bibliografía¹⁷. Para los estudios de emisión las disoluciones se preparan por dilución de las disoluciones de los dendrímeros usadas para el estudio de absorción hasta una concentración de 10^{-7} M.

Compuesto	λ_{max} (nm)	Intensidad
PY-TA-G1S3H (JAU-019)	377, 397, 418	260, 204, 75
PY-TA-G2S3H (JAU-021)	377, 397, 418	165, 129, 48

Tabla 3.1.2. Longitud de onda máxima emisión (λ_{max}) e intensidad de los dendrímeros de *bis*-MPA **JAU-019** y **JAU-021** obtenidas por espectroscopía de fluorescencia. Concentración de las disoluciones 10^{-7} M.



Grafica 3.1.2. Espectros de fluorescencia de los dendrímeros de *bis*-MPA **JAU-019** y **JAU-021**.

Observando los resultados obtenidos por absorción y emisión en los dos compuestos, se puede demostrar que tanto la absorción como la emisión son bastante comparables en cuanto a los respectivos valores de longitudes de onda. Sin embargo se observa que el dendrón de segunda generación (**JAU-021**) posee una menor intensidad. Se puede deducir que la mayor porción de parte alifática del dendrón por el aumento de generación de *bis*-MPA produce una extinción de la luminiscencia del dendrón.

¹⁷ (a) O. Sahin, *J. Mol. Struct.*, **2013**, 1041, 175-182. (b) C. Zhang, L. Li, Y. Wang, L. Feng. *Spectrochim. Acta A.*, **2013**, 113, 159-163. (c) V.D. Deepak, S.K. Asha. *J. Phys. Chem. B.*, **2009**, 113, 11887-11897.

La emisión de los dendrímeros es evaluada mediante el rendimiento cuántico, que se calcula mediante el producto de los cocientes entre la absorbancia, área bajo la curva e índice de refracción del disolvente de la muestra bajo estudio y de una muestra de referencia. Para este estudio la muestra de referencia es el 9,10-difenilantraceno(DFA) en ciclohexano. El área se calcula mediante el *software* de tratamiento del espectrofluorímetro, las absorbancias son medidas experimentalmente, los índices de refracción de los disolventes se extraen de la información proporcionada por el fabricante, y el rendimiento cuántico del difenilantracenose obtiene de bibliografía.

$$\phi_{muestra} = \phi_{patrón} \cdot \frac{Abs_{patrón}}{Abs_{muestra}} \cdot \frac{\text{Área}_{muestra}}{\text{Área}_{patrón}} \cdot \frac{n_{muestra}^2}{n_{patrón}^2}$$

Los índices de refracción de los disolventes a 25°C son para el ciclohexano $n_D = 1.426$ y para el diclorometano $n_D = 1.424$, y el rendimiento cuántico del patrón 9,10-difenilantraceno es $\phi = 0.90$ en ciclohexano.

Compuesto	ϕ
PY-TA-G1S3H (JAU-019)	0.14
PY-TA-G2S3H (JAU-021)	0.15

Tabla 3.1.3.Valores calculados de eficiencia cuántica.

3.2. Híbridos tiol-*bis*-MPA con AuNPs.3.2.1. Síntesis *in-situ* de AuNP.

En los últimos años, el crecimiento exponencial de la investigación sobre nanopartículas de oro ha permitido desarrollar nuevas estrategias de síntesis con vistas a optimizar sus propiedades y aplicaciones. Los principales métodos consisten en procesos *bottom-up*, siendo los más empleados la reducción de sales metálicas de oro¹⁸, métodos electroquímicos, descomposición de compuestos organometálicos, fotoquímica, etc.¹⁹ La elección del método está directamente vinculada a las características respecto del tamaño y morfología de las nanopartículas que se desean, por lo cual se deben controlar estas variables.

Para el caso de este trabajo, nuestra intención ha sido generar AuNPs con tamaños entre 2 y 15 nm, por lo cual se ha decidido seleccionar un método de síntesis acorde a lo que necesitamos. Se sabe que el tamaño de la partícula viene determinado por variables como la temperatura, velocidad de adición del agente reductor, concentración y proporción de las especies reactantes (tanto la sal metálica de oro, agente reductor o agente estabilizador). Por lo cual, la síntesis y funcionalización de superficies *in-situ* presenta como la mejor opción. Este método consiste en la reacción del ligando con la sal de oro frente a un agente reductor, en un sistema de reacción monofásico y logrando la funcionalización de la superficie de la AuNP con el ligando de interés.

Los ligandos derivados de *bis*-MPA de primera (**JAU-019** y **JAU-020**) y segunda generación (**JAU-021**), sintetizados previamente, son disueltos en tolueno y a ellos se le adiciona HAuCl₄ disuelto en metanol, generándose una disolución amarilla intensa. A continuación se adiciona NaBH₄ como agente reductor inicialmente de forma lenta y luego muy rápido. La adición rápida del agente reductor favorece la formación de nanopartículas de oro con tamaños pequeños (imagen 3.2). La generación de AuNPs se observa fácilmente por el cambio de color desde amarillo hacia rojo oscuro. Se observa también la formación de aglomerados que precipitan, con característico color rojo oscuro y una tercera fase correspondiente a la fase alcohólica que contiene el oro sin reaccionar y que ha vuelto a su estado inicial en disolución. Con el fin de obtener muestras más homogéneas y mejor sustituidas, evitando la formación de agregados, se varían las proporciones de oro:ligando:reductor, aumentando la cantidad de ligando en el sistema (desde 1:3:20 hasta 1:5:20).

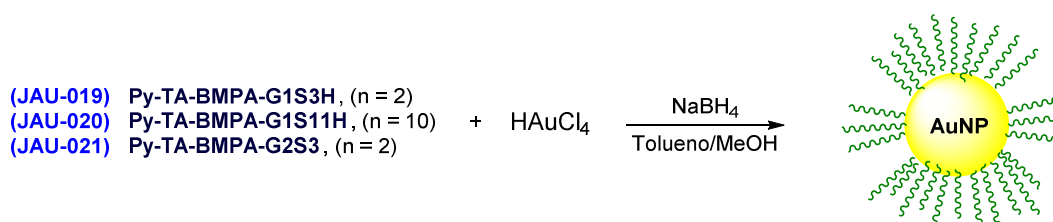


Imagen 3.2. Esquema de la síntesis y funcionalización de las nanopartículas de oro con ligandos de *bis*-MPA.

¹⁸ (a) A. Trabrizi, F. Ayhan, H. Ayhan., Hacettepe J. Biol. Chem., **2009**, 37, 3, 217-226. (b) P.J.G. Goulet, R.B. Lennox, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 9582-9584.

¹⁹ M.C. Daniel, D. Astruc., *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 293-346.

3.2.2. Estudios de Microscopía electrónica.

Respecto a los agregados formados, estos se aíslan y purifican mediante lavados y centrifugaciones. Posteriormente se ha realizado estudios de microscopía electrónica de barrido (SEM, *scanning electron microscope*) para caracterizar estos agregados. Se puede observar la generación de agregados de nanopartículas de oro, recubiertos en su superficie, tanto completa como parcialmente por los ligandos de *bis*-MPA sintetizados.

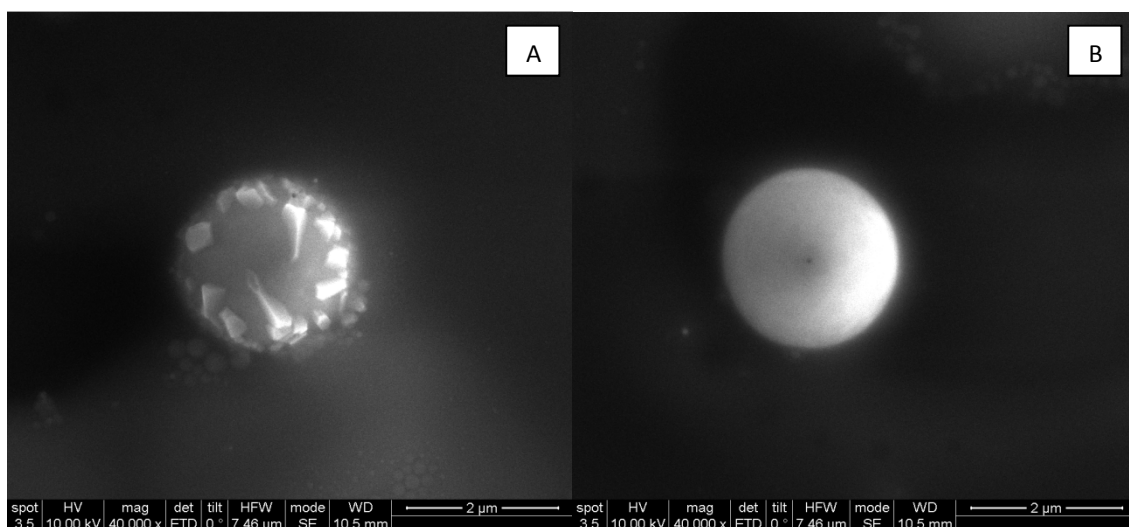


Imagen 3.3. Microfotografía de aglomerados de nanopartículas de oro recubiertas parcialmente (A) y completamente (B) por los ligandos de *bis*-MPA Py-TA-BMPA-G1S3H (**JAU-019**).

Para el caso de los aglomerados de ligandos de *bis*-MPA **JAU-019**, las muestras son poco dispersas en cuanto al tamaño, midiendo en promedio 200 nm. En la imagen 3.3 se observan el recubrimiento parcial de un aglomerado de nanopartículas de oro (a) que mide 243 nm y, a su lado, un aglomerado completamente recubierto (b) que mide 232 nm. Las imágenes sugieren que durante la síntesis y funcionalización de las nanopartículas de oro, mientras se incorporaban ligandos a la superficie del oro, ocurrían interacciones entre híbridos parcialmente sustituidos, formando una especie de *cluster* hasta encontrar una conformación más estable y, sobre todo, de mayor tamaño (imagen 3.4). Esto se puede evitar variando las condiciones de síntesis, como la agitación, concentración de reactivos, temperatura, etc.

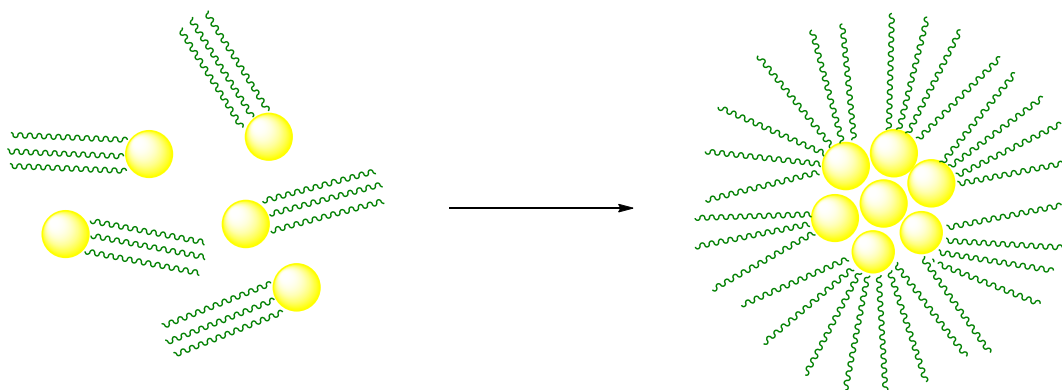


Imagen 3.4. Representación de la formación de agregados de nanopartículas de oro parcialmente funcionalizadas.

Para las muestras de agregados correspondientes al ligando de *bis*-MPA Py-TA-BMPA G1S11H (**JAU-020**), se ha visualizado conformaciones irregulares y no esferas definidas como en el caso anterior, lo que es debido en principio al aumento del tamaño del espaciador (imagen 3.5). Una forma de evitar este fenómeno es modificar la cantidad de ligando disponible para la funcionalización, en el sentido de incorporar un exceso aun mayor para que no quede superficie sin recubrir y así no se produzca agregación de *clusters* de oro.

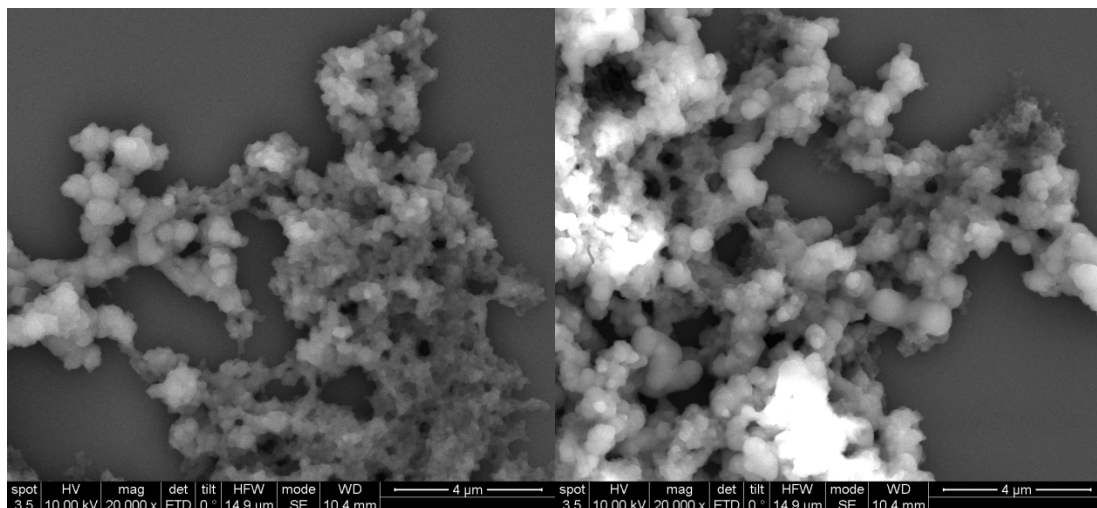
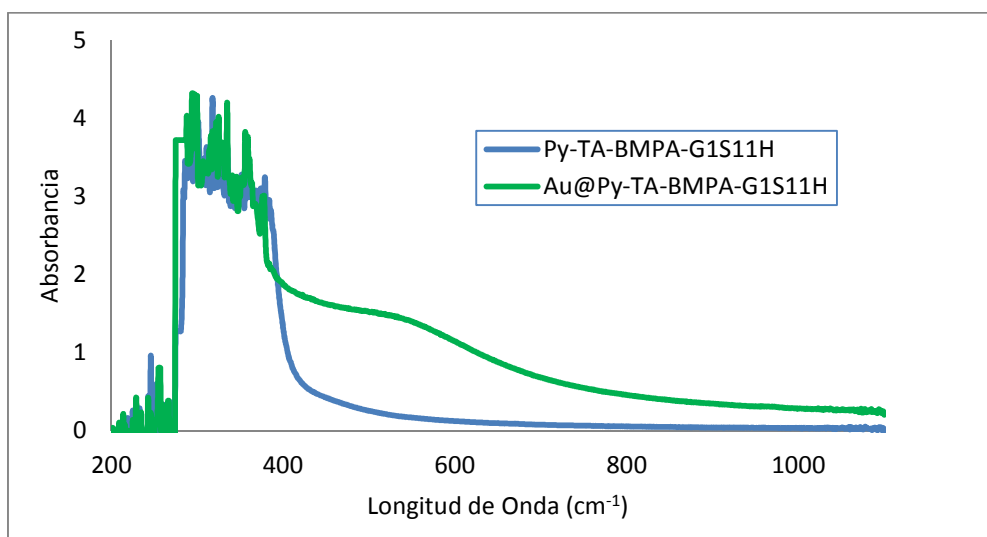


Imagen 3.5. Microfotografía de aglomerados de nanopartículas de oro recubiertas por los ligandos de *bis*-MPA Py-TA-BMPA-G1S11H (**JAU-020**).

Para el caso del dendrímero de *bis*-MPA **JAU-021** no se pudieron obtener suspensiones estables. La alta cantidad de ligandos de azufre (en este caso cuatro por ser un dendrímero de segunda generación) produce sustituciones incompletas sobre la nanopartícula de oro, quedando sitios libres que están expuestos al ingreso de otras moléculas (disolvente, iones de las sales inorgánicas, etc.) que pueden producir la desestabilización de sistema, lo que origina paulatinamente la descomposición del híbrido y la formación de oro macroscópico.

3.2.3. Estudios de las propiedades ópticas.

Como ensayo preliminar para comprobar la generación de las AuNPs, se realizan medidas mediante espectroscopía UV-Vis, en donde se realiza un ensayo comparativo entre la absorción del ligando y la del sistema coloidal de nanopartículas. La presencia de absorción en la zona cercana a 520 nm indicaría la formación de las nanopartículas y su estabilización mediante la formación de los híbridos con los ligandos derivados de *bis*-MPA. Esta banda de absorción varía dependiendo del tamaño y ligando protector del sistema híbrido y corresponde a una singular propiedad óptica, conocida como resonancia de plasmón de superficie (SPR, *Surface plasmon resonance*), que consiste en la interacción entre la radiación electromagnética con la oscilación coherente y colectiva de los electrones libres de la banda de conducción de la partícula. De la suspensión coloidal previamente separada por sucesivas centrifugaciones, se toma una alícuota de 250 μL y se completa hasta 1000 μL con tolueno. Al comparar los espectros de UV-Vis correspondientes al ligando de *bis*-MPA (**JAU-020**) y el híbrido Au@*bis*-MPA, se observa la aparición de la banda característica con máximo en 539nm (gráfica 3.2.1). En la zona comprendidas entre 270 y 400 nm, que es donde se vería la emisión del grupo pireno del ligando, se observa un gran banda ancha, ruidosa y poco definida, que se puede deber al gran número de grupos pireno disponibles sobre las nanopartículas de oro y su respuesta asociada a la formación del híbrido, produciendo una especie de efecto acoplado que no permite visualizar el espectro más definido.



Grafica 3.2.1. Espectros de absorción del ligando de *bis*-MPA (**JAU-020**) y del híbrido de nanopartículas de oro funcionalizadas Au@*bis*-MPA.

4. CONCLUSIONES.

En este trabajo se ha logrado la síntesis y caracterización estructural de tres dendrímeros tipo Jano basados en *bis*-MPA que incorporan la unidad luminiscente de pireno y de dos dendrímeros de poli(bencil éteres).

Con estos dos últimos no se ha logrado la desprotección para funcionalizar nanopartículas de oro. Con los dendrímeros de *bis*-MPA, con los de primera generación se han podido funcionalizar nanopartículas de oro, generando híbridos y agregados tipo *clusters*. Los procesos de síntesis deben ser optimizados y dan cuenta de una buena aproximación para posteriores estudios con dendrímeros cristales líquidos, de forma que se pueda ejercer un control sobre la estructura de los híbridos. Respecto al dendrón de segunda generación, se puede concluir que un alto número de grupos funcionales tiol no logran una funcionalización completa de las nanopartículas, formando sistemas inestables que no perduran en el tiempo. Esto da claras directrices de cómo se debe desarrollar un futuro trabajo en cuanto al número de sitios de ligazón a generar, siendo los dendrímeros con dos ligandos (**JAU-019** y **JAU-020**) los que exhiben mejores comportamientos. Respecto a la longitud de los ligandos, los estudios realizados no son concluyentes.

Se deduce que los dendrímeros de primera generación son capaces de generar agregados con las nanopartículas de oro, que han sido caracterizados por SEM, y sistemas coloidales de nanopartículas de oro funcionalizadas con los ligandos de *bis*-MPA. Por otro lado, no se ha podido realizar hasta ahora estudios de TEM capaces de determinar el tamaño del sistema híbrido. Sin embargo, los resultados siguen siendo satisfactorios ya que las evidencias cualitativas, como el estudio de propiedades ópticas que indican la formación de sistemas híbridos (UV-Vis, bandas de superficie de plasmón), permiten concluir que se puede obtener los sistemas híbridos, aunque se deben estudiar las variables experimentales correspondientes para optimizar este trabajo.

El papel de la unidad de pireno en los dendrímeros de *bis*-MPA se ha estudiado por estudios ópticos, tanto de absorción como emisión, y se ha comprobado que estos dendrímeros tienen un comportamiento similar al descrito en la literatura, tanto en el caso de los dendrímeros libres como de los híbridos que funcionalizan las nanopartículas de oro.

Los dendrímeros de poli(bencil éteres) no se han logrado desproteger del grupo trifenilmetilo, por lo cual se debe optimizar el diseño de síntesis para sistemas de tipo aromático, de manera que se favorezcan condiciones suaves de protección y desprotección eficientes.

En definitiva, este trabajo da evidencia experimental de que es posible funcionalizar nanopartículas y sistemas de mayor tamaño con dendrímeros de *bis*-MPA y abre las puertas a posteriores estudios al respecto con variados sistemas dendríticos.

ANEXO 1 – PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES.

A1.1. Síntesis de los dendrones de Bis-MPA de primera y segunda generación.

Síntesis de ácido isopropiliden-2,2-bis-(hidroximetil)propionico (JAU-01).

1.00 equivalente de *Bis*-MPA (30.00 g, 223.7 mmol) y 0.05 equivalentes de ácido p-toluensulfónico (2.24 g, 11.2 mmol) se disuelven en acetona seca (150 mL). Se adiciona 1.50 equivalentes de 2,2-dimetoxipropano (34.95 g, 335.5 mmol) y la reacción se mantiene bajo agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción se neutraliza con NH_3/EtOH (1:1) (~ 6mL). Se concentra mediante el uso de evaporador rotatorio con presión reducida hasta la aparición de un sólido blanco, que se disuelve en AcOEt (100 mL) y se lava con agua destilada (2x50 mL). La fase orgánica se separa y seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra por gravedad y se evapora el disolvente orgánico, obteniéndose un sólido blanco (JAU-01) (28.14 g, 72%).

Síntesis de 6-azido-1-hexanol (JAU-02).

Se disuelve 1.00 equivalente de 6-cloro-1-hexanol (9.77 mL, 73.3 mmol) en 30 mL de DMF. Se adicionan 2.10 equivalentes de NaN_3 (10.01 g, 154 mmol) y el sistema se mantiene a reflujo (140°C) durante 24 horas. Finalizada la reacción, se vierte sobre 120 mL de agua, y se extrae con éter etílico (3x100 mL), y la fase orgánica se lava con disolución de NaCl (2x100 mL) y se seca sobre MgSO_4 . Se concentra por evaporación y se purifica por columna cromatográfica engel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 7/3), obteniéndose un aceite amarillo traslucido (8.43 g, 77%).

Síntesis de p-toluensulfonato de dimetilaminopiridina (DPTS) (JAU-03).

Se disuelve 1.00 equivalente de 4-DMAP (6.02 g, 49.0 mmol) en THF a 60°C, y se adiciona con agitación una cantidad equivalente de APTS (6.02 g, 31.7 mmol) disuelto en THF. Se observa generación de un sólido blanco instantáneamente. Tras enfriar, el sólido se aísla por filtración y lavado con THF (2x50 mL). Se obtiene un sólido blanco (9.33 g, 78%).

Síntesis de BMPA-G1-acetal (JAU-04).

Se disuelve en DCM seco (100 mL) 1.00eq de JAU-02 (7.681 g, 51.5 mmol), y se adiciona 1.05 equivalentes de JAU-01 (9.424 g, 54.1 mmol) y 0.4 equivalentes de DPTS (6.085 g, 20.6 mmol). La mezcla de reacción se lleva a 0°C mediante baño de hielo y posteriormente se adiciona 1.05 equivalentes de DCC (11.157 g, 54.1 mmol) disuelto en DCM (~50 mL). El sistema se mantiene bajo agitación 48 horas a temperatura ambiente y atmosfera de argón. Finalizada la reacción, el precipitado blanco de DCU se separa por filtrado y luego se concentra la disolución resultante, se adiciona una mínima cantidad de hexano, se filtra y evapora nuevamente para luego separar por columna cromatográfica en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 7/3) obteniéndose un aceite amarillo traslucido (12.48 g, 81%).

Síntesis de BMPA-G1 (JAU-05).

La resina ácida Dowex® 50W X8 se lava en MeOH y luego se filtra. Por otro lado, se disuelve 1.00 equivalente de JAU-04 (7.190 g, 24.0 mmol) en 100 mL de MeOH y se adiciona la resina previamente lavada. La reacción procede en 4 horas a temperatura ambiente. Posteriormente la mezcla se filtra separando la resina y la disolución se lleva a sequedad mediante evaporación, obteniéndose un aceite incoloro (5.993 g, 97%).

Síntesis de BMPA-G2-cetal (JAU-06).

Se disuelve en DCM seco (100 mL) 1.00equivalente de JAU-05 (5.993 g, 23.0 mmol), se adiciona 2.10 equivalentes de JAU-01 (8.442 g, 48.3 mmol) y 0.8 equivalentes de DPTS (5.441 g, 18.4 mmol). La mezcla de reacción se lleva a 0°C mediante baño de hielo y posteriormente se adiciona 2.10 equivalentes de DCC (9.816 g, 48.3 mmol) disuelto en DCM (~50 mL), tras lo cual el sistema se mantiene bajo agitación 72 horas a temperatura ambiente y atmosfera de argón. Finalizada la reacción, el precipitado blanco de DCU se separa por filtrado y luego se concentra la disolución resultante, se adiciona una mínima cantidad de hexano, se filtra y evapora nuevamente para luego separar por columna cromatográfica en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 7/3) obteniéndose un aceite amarillo traslúcido (12.09 g, 92%).

Síntesis de BMPA-G2 (JAU-07).

La resina ácida Dowex® 50W X8 se lava en MeOH y luego se filtra. Por otro lado, se disuelve 1.00 equivalente de JAU-06 (2.50 g, 4.4 mmol) en 100 mL de MeOH y se adiciona la resina previamente lavada. La reacción procede en 8 horas a temperatura ambiente. Posteriormente la mezcla se filtra separando la resina y la disolución se lleva a sequedad mediante evaporación, obteniéndose un sólido blanco (2.085 g, 97%).

A1.2. Síntesis de los derivados de los ácidos ω -mercaptoalcanoicos.**Síntesis del ácido 3-(trifenilmetiltio)propanoico (JAU-08).**

A una disolución de 1.00 equivalente de ácido 3-mercaptopropiónico (3.072 g, 28.9 mmol) en DMF (10 mL) se le adiciona una mezcla de 1.50 equivalentes de cloruro de tritilo (12.071 g, 43.2 mmol) en DMF (30 mL). La reacción se deja en agitación durante 48 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción se vacía sobre una disolución de NaOAc10% (100 mL) en donde se observa la generación de sólido blanco que es filtrado posteriormente, se lava con agua (100 mL) y se filtra nuevamente. El sólido blanco se recrystaliza en EtOH obteniéndose cristales blancos (7.54 g, 77%).

Síntesis del ácido 11-(trifenilmetiltio)undecanoico (JAU-09).

Se disuelve 1.00 equivalente de ácido 11-mercaptoundecanoico (5.000 g, 22.9 mmol) en DMF (10 mL) y se le adiciona una mezcla de 1.50 equivalentes de cloruro de tritilo (9.618 g, 34.5 mmol) en DMF (30 mL). La reacción se deja en agitación durante 48 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción se viertesobre una disolución de NaOAc10% (100 mL). Se observa la generación de aceite blanco, se extrae con éter etílico (3x20 mL) y luego la fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl (3x10 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora, obteniéndose un sólido blanco a temperatura ambiente, que se recrystaliza en EtOH (7.81 g, 74.1 %).

A1. 3. Funcionalización de los dendrones de *bis*-MPA de primera y segunda generación.**Síntesis de BMPA-G1S3 (JAU-10).**

Para 1 equivalente de JAU-05 (0.578 g, 2.25 mmol) en DCM seco (100 mL), se adicionan 2.2 equivalentes de JAU-09 (1.717 g, 5.13 mmol) y 2.00 equivalentes de DPTS (1.299 g, 4.4 mmol) y la mezcla se enfría a 0°C. Por otro lado, se disuelve en DCM seco 2.2 equivalentes de DCC (1.058 g, 5.13 mmol) y se adicionan a la mezcla, manteniendo en agitación 48 horas a temperatura ambiente y atmosfera de argón. Finalizada la reacción, se filtra la DCU generada y la disolución restante se concentra mediante evaporación, se obtiene un sólido pastoso que se lava con hexano, se filtra y la disolución obtenida se vuelve a concentrar. Se solubiliza en DCM y se purifica por columna cromatográfica en gel de

sílice(eluyente = hexano/acetato de etilo, gradiente desde 9:1 hasta 7:3) obteniéndose un aceite amarillo anaranjado (1.915 g, 89%).

Síntesis de BMPA-G1S11 (JAU-011).

Para 1.00 equivalente de JAU-05 (1.000 g, 7.86 mmol) en DCM seco (100 mL), se adicionan 2.5 eq de JAU-09 (4.44 g, 9.64 mmol) y 0.80 equivalentes de DPTS (0.908 g, 3.09 mmol), y la mezcla se enfría a 0°C. Por otro lado, se disuelve en DCM seco 2.5 equivalentes de DCC (1.99 g, 9.64 mmol) y se adicionan a la mezcla, manteniendo en agitación 72 horas a temperatura ambiente y atmosfera de argón. Finalizada la reacción, se filtra la DCU generada y la disolución restante se lleva a sequedad mediante evaporación, se solubiliza en 200 mL de mezcla hexano:AcOEt (9:1) y se mantiene en agitación durante 20 minutos, para posterior filtrado de impurezas y evaporación del disolvente. El aceite amarillo obtenido por evaporación se disuelve en 250 mL de hexano:AcOEt (1:1) y se lava con HCl 0.1N (2x100 mL), NaHCO₃ (1x100 mL) y NaCl (1x100 mL), para posterior secado sobre MgSO₄ anhidro, filtración y evaporación, obteniéndose un aceite amarillo. El aceite se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice (eluyente = hexano/acetato de etilo, gradiente desde 95:5 hasta 80:20) obteniéndose un aceite amarillo (2.43 g, 26.7%).

Síntesis de BMPA-G2S3 (JAU-012).

A 1.00 equivalente de JAU-07 (1.000 g, 2.04 mmol) disuelto en DCM seco (100 mL) se adicionan 4.4 equivalentes de JAU-09 (3.128 g, 8.9 mmol) y 3.2 equivalentes de DPTS (1.919 g, 6.5 mmol), y la mezcla se enfría a 0°C. Por otro lado, se disuelve en DCM seco 4.4 equivalentes de DCC (1.853 g, 8.9 mmol) y se adicionan a la mezcla, manteniendo en agitación 48 horas a temperatura ambiente y atmosfera de argón. Finalizada la reacción se filtra la DCU generada y la solución restante se lleva a sequedad mediante evaporación, se solubiliza en DCM y se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice (eluyente = hexano/acetato de etilo, gradiente desde 9:1 hasta 7:3) obteniéndose un aceite amarillo (2.932 g, 79%).

A1. 4. Síntesis de los derivados de pireno.

Síntesis del cloruro del ácido 4-(piren-1-il)butanoico (JAU-014).

En 30 mL de DCM seco se disuelve un equivalente de ácido (0.700 g, 2.4 mmol) y el sistema se enfría mediante baño de agua-hielo, se adiciona lentamente (gota a gota) 1,2 equivalentes de cloruro de oxalilo (0.250 mL, 2.9 mmol) para luego dejar bajo agitación, atmosfera inerte y temperatura ambiente durante 2 horas. Finalizado el tiempo de reacción, se evapora el DCM hasta sequedad (rendimiento no evaluado). El producto obtenido se utiliza en la siguiente reacción sin más purificación.

Síntesis de 4-(piren-1-il)butanoato de propargilo (JAU-015).

2.0 equivalentes de alcohol propargílico (0.280 mL, 4.86 mmol) y 1.2 equivalentes de TEA (0.407 mL, 2.92 mmol) se mezclan en 10 mL de DCM seca y se mantiene bajo agitación en atmosfera inerte. Posteriormente se añade el cloruro del ácido pirenobutanoico (JAU-014) previamente formado y disuelto en 20 mL de DCM seco. La reacción procede a temperatura ambiente y se sigue su evolución mediante CCF. Terminada la esterificación, el crudo de reacción se vierte sobre 100mL de mezcla de AcOEt/H₂O (1:1), la fase orgánica se lava con HCl 1N (2x50 mL), NaHCO₃ (2x70 mL) y H₂O (2x50 mL), se seca sobre MgSO₄ anhidro y posteriormente el sólido se elimina por filtración y se evapora el disolvente. Sólido amarillo (0.567 g, 71.6%).

A1. 5. Síntesis de los ligandos dendríticos vía cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos.**Síntesis de Py-TA-BMPA-G1S3 (JAU-016).**

0.10 equivalentes de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.010 g, 0.04 mmol), L-ascorbato de sodio (0.018 g, 0.09 mmol) y TBTA (0.021 g, 0.04 mmol) se disuelven en 7 mL de DMF seca y desgasificada en un tubo Schlenk, realizando sobre la mezcla 3 ciclos de vacío-argón y luego manteniendo el sistema bajo agitación a 40°C durante 30 minutos (tubo 1). De forma análoga, en otro tubo Schlenk se mezclan 1.0 equivalentes de la azida JAU-010 (0.395 g, 0.43 mmol) y 1.2 equivalentes de alquino JAU-015 (0.170 g, 0.52 mmol) y se disuelven en 12 mL de DMF; en este caso también se realizan los ciclos de vacío-argón y se mantiene bajo agitación constante (tubo 2). En un paso posterior, las sales de cobre estabilizadas y el TBTA del tubo 1 se adicionan al tubo 2 mediante una línea de Schlenk (cánula) y el sistema se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente y atmósfera inerte durante 24 horas. Finalizada la reacción, la mezcla se vierte sobre 40 mL de solución de NaCl saturado y se extrae con AcOEt (3x80 mL), la fase orgánica se lava con NaCl (2x80 mL) y luego se hace pasar sobre un filtro con alúmina neutra para eliminar el cobre, para posteriormente secar sobre MgSO_4 anhidro, filtrar y evaporar el disolvente. El producto de interés se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice (eluyente = hexano/acetato de etilo, gradiente desde 8:2 hasta 5:5), y se obtiene un aceite ligeramente amarillo (0.428 g, 80.0%).

Síntesis de Py-TA-BMPA-G1S11 (JAU-017).

Procedimiento similar a la síntesis de JAU-016. (0.430 g, 68.1%).

Síntesis de Py-TA-BMPA-G2S3 (JAU-018).

Procedimiento similar a la síntesis de JAU-016. (0.664 g, 72.2%).

A1. 6. Desprotección de los ligandos dendríticos tipo *Jano*.**Síntesis de Py-TA-BMPA-G1S3H (JAU-019).**

Se disuelven 0.428 g del precursor JAU-016 (0.34 mmol) en 50 mL de mezcla THF:H₂O (7:3) y se adiciona 0.500 g de resina ácida Dowex® 50W X8, previamente lavada con MeOH. La reacción procede a temperatura ambiente durante 5 horas. Se elimina la resina por filtración y se evapora el disolvente. Se vuelve a disolver en AcOEt y se mantiene agitando durante 20 minutos lavando con NaHCO_3 . Se separan las fases y la orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro y se evapora el disolvente. La mezcla obtenida se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice (eluyente = Hexano/éter, 1:1 y posteriormente acetato de etilo), de la que se obtiene un aceite traslúcido ligeramente amarillo (0.150g, 58.4%).

Síntesis de Py-TA-BMPA-G1S11H (JAU-020).

Procedimiento similar a la síntesis de JAU-019. (0.258 g, 90.7 %).

Síntesis de Py-TA-BMPA-G2S3H (JAU-021).

Procedimiento similar a la síntesis de JAU-019. (0.083 g, 22.8 %).

A1. 7. Síntesis de los ligandos dendríticos promesógenos.**Síntesis de VI06-S3 (JAU-022).**

Sobre una disolución de 1.00 equivalente de **VI06** (0.400 g, 0.41mmol) en DCM seco (50mL) se adicionan 1.0eq de JAU-09 (0.137 g, 0.41mmol) y 0.50 equivalentes de DPTS (0.065 g, 0.21mmol), y la mezcla se enfría a 0°C. Por otro lado, 1.4 equivalentes de DCC (0.120 g, 0.59mmol) se disuelven en DCM seco y se adicionan a la mezcla, manteniendo en agitación 72 horas a temperatura ambiente y atmósfera de argón. Finalizada la reacción, se filtra la DCU, se evapora el disolvente y el residuo se mantiene en agitación durante 20 minutos en 200 mL de mezcla hexano:AcOEt (9:1), para posterior filtrado de impurezas y evaporación del disolvente. El aceite obtenido por evaporación se disuelve en 60mL de AcOEt y se lava con HCl 0.1N (2x50mL), NaHCO₃ (2x60mL) y NaCl (1x80mL), para posterior secado sobre MgSO₄ anhidro, filtración y evaporación, obteniéndose un aceite transparente verdoso (0.375 g, 69.9 %).

Síntesis de VI06-S3 (JAU-023).

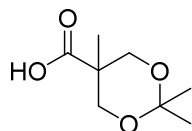
Procedimiento similar a la síntesis de JAU-022. (0.448 g, 76.9 %).

A1. 8. Síntesis y funcionalización *in-situ* de nanopartículas de oro con dendrímeros de *bis*-MPA.

Todo el material de vidrio debe ser lavado previamente con *agua regia* (HCl:HNO₃, 3:1) y luego lavado con agua mili-Q y secado en una estufa a 100°C durante dos horas. 1.0 equivalente de HAuCl₄ (7.1 mg, 0.022 mmol) se disuelven en 500 µL de metanol, y de la misma forma en un tubo eppendorf se disuelven 20 equivalentes de NaBH₄ (16.6 mg, 0.44 mmol) en 500 µL de metanol. Por otro lado, 5.0 equivalentes de ligando de *bis*-MPA JAU-20 (107.9 mg, 0.110 mmol) se disuelven en 1500 µL de tolueno. Se adiciona la sal de oro sobre la disolución del dendrón y luego rápidamente se adiciona el reductor, observándose el viraje de color desde una disolución amarilla a una suspensión de color rojo rubí. La reacción se mantiene bajo agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Finalizado el tiempo de reacción, se centrifuga la mezcla durante 7min a alta potencia, produciendo un sistema trifásico (líquido, líquido, sólido). Se separan las fases y la fracción de la suspensión de nanopartículas (suspensión roja oscura) se sigue lavando con 750 µL de tolueno y posterior centrifugado hasta que no se observe más ligando libre y oro (disolución amarilla) o agregados de nanopartículas (precipitado rojo rubí). Este proceso se reprodujo con JAU-019, obteniéndose suspensiones de color rojo-rubí, y no fue posible con JAU-021.

ANEXO 2 – CARACTERIZACIÓN QUÍMICA.

Ácido isopropiliden-2,2-bis-(hidroximetil)propionico (JAU-01).



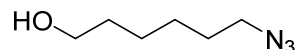
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 (s, 3H), 1.37 (d, J =12.9 Hz, 6H), 3.61 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 11.3 Hz, 2H) ppm.

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.42, 21.86, 25.36, 41.75, 65.91, 98.37, 180.02 ppm.

IR (Nujol): ν = 2994, 1722, 1259, 1073 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z (%): 196.9 (55.4%) [C₈H₁₄O₄, Na⁺], 174.9 (65.2%) [C₈H₁₃O₄].

6-azido-1-hexanol (JAU-02).

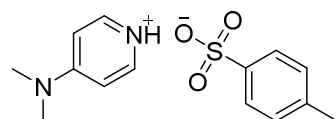


RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (m, 4H), 1.50 (m, 4H), 3.133 (s, 1H, -OH), 3.18 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.4 Hz, 2H) ppm.

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.29, 26.46, 28.73, 32.39, 51.30, 62.24 ppm.

IR (nujol): ν = 3341, 2943, 2860, 2096 cm⁻¹.

p-toluensulfonato de dimetilaminopiridina (JAU-03).

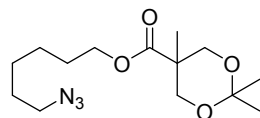


RMN-¹H (400 MHz, DMSO-D₆): δ = 2.29 (s, 3H), 3.17 (s, 6H), 6.98 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 7.7 Hz, 2H) ppm.

RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-D₆): δ = 20.74, 39.62, 106.95, 125.47, 128.06, 137.65, 139.13, 145.63, 156.91 ppm.

IR (Nujol): ν = 2953, 2853, 1648 1598, 1376, 1154 cm⁻¹.

BMPA-G1-cetal (JAU-04).

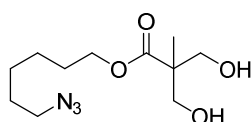


RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.38 (m, 7H), 1.57 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 3.24 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.13 (dd, J_1 = 16.6 Hz, J_2 = 9.4 Hz, 4H) ppm.

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.66, 22.68, 24.61, 25.40, 26.30, 28.44, 41.79, 51.28, 64.60, 66.01, 97.98, 174.21 ppm.

IR (Nujol): ν = 2927, 2095, 1734, 1256, 1083 cm⁻¹.

BMPA-G1 (JAU-05).



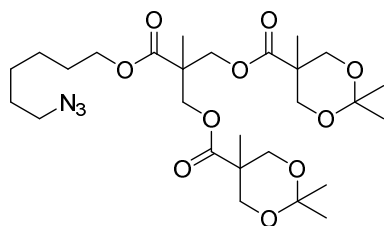
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.052 (s, 3H), 1.38 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 3.19 (bs, 2H), 3.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.67 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.85 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 4.13 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H) ppm.

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.24, 25.43, 26.30, 28.38, 28.69, 49.22, 51.29, 64.83, 67.45, 175.91 ppm.

IR (Nujol): ν = 3446, 2854, 2096, 1725 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) *m/z* (%): 281.9 (100.0%) [C₁₁H₂₁N₃O₄, Na⁺], 232.0 (62.7%) [C₁₁H₂₁NO₄, Na⁺].

BMPA-G2-cetal (JAU-06).



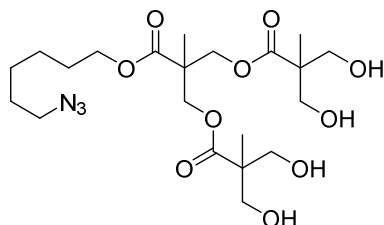
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (s, 6H), 1.25 (s, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.38 (m, 10H), 1.57 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 3.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.58 (d, *J* = 11.9 Hz, 4H), 4.10 (t, *J* = 11.3 Hz, 6H), 4.29 (s, 4H) ppm.

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.750, 18.522, 22.193, 25.002, 25.484, 26.338, 28.383, 28.698, 42.010, 46.714, 51.272, 65.132, 65.278, 65.902, 65.945, 98.047, 172.542, 173.473 ppm.

IR (Nujol): ν = 2957, 2096, 1741, 1256 1083 cm⁻¹.

MS (MALDI⁺) *m/z* (%): 594.4 (100%) [C₂₇H₄₅N₃O₁₀, Na⁺].

BMPA-G2 (JAU-07).



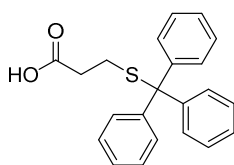
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (s, 6H), 1.24 (s, 3H), 1.34 (m, 4H), 1.53 (q, 2H), 1.61 (q, 2H), 3.14 (bs, 4H), 3.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.64 (dd, *J*₁ = 11.4 y *J*₂ = 8.5 Hz, 4H), 3.76 (dd, *J*₁ = 11.3 y *J*₂ = 2.7 Hz, 4H), 4.08 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.20 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 4.37 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.15, 18.18, 25.49, 26.36, 28.40, 28.73, 46.38, 49.74, 51.32, 64.87, 65.41, 67.80, 173.03, 175.13 ppm.

IR (Nujol): ν = 3285, 2923, 2853, 2097, 1731, 1241, 1054 cm⁻¹.

MS (MALDI⁺) *m/z* (%): 514.1 (100%) [C₂₁H₃₇N₃O₁₀, Na⁺].

Ácido 3-(trifenilmetiltio)propanoico (JAU-08).



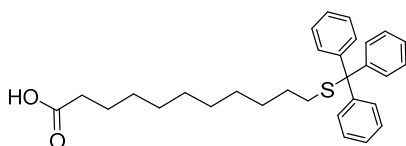
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-D₆): δ = 2.17 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.34 (m, 12H), 12.23 ppm (s, 1H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 26.06, 32.90, 127.20, 128.79, 129.82, 144.34, 172.65 ppm.

IR (Nujol): ν = 2924, 2854, 1702, 1595, 710 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z (%): 371.0 (100%) [C₂₂H₂₀O₂S, Na⁺].

ácido 11-(trifenilmetiltio)undecanoico (JAU-09).



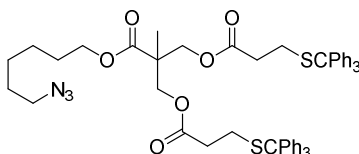
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (m, 12H), 1.41 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.16 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 6H) ppm.

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.71, 28.62, 29.03, 29.08, 29.18, 29.23, 29.35, 29.37, 32.06, 34.08, 66.40, 126.52, 127.82, 129.64, 145.11, 180.00 ppm.

IR (Nujol): ν = 2924, 2853, 1705, 1591, 721 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z (%): 483.1 (14.3%) [C₃₀H₃₆O₂S, Na⁺], 243.0 (97.1%) [C₁₁H₂₁O₂S, Na⁺].

BMPA-G1S3 (JAU-10).



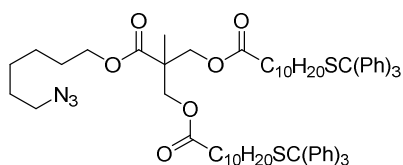
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.068 (s, 3H), 1.28 (m, 4H), 1.49 (m, 4H), 2.08 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.34 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 3.17 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.05 (dd, J_1 = 7.1 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 4H), 7.13 (m, 6H), 7.20 (m, 12H), 7.32 (m, 12H) ppm.

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.85, 25.45, 26.36, 28.81, 28.37, 28.76, 45.71, 51.33, 65.06, 66.91, 126.74, 127.94, 129.58, 144.60, 171.13, 172.55 ppm.

IR (Nujol): ν = 2935, 2859, 2095, 1738, 1594, 1240, 1033, 700 cm⁻¹.

MS (MALDI⁺) m/z (%): 942.5 (100%) [C₅₅H₅₇N₃O₆S₂, Na⁺].

BMPA-G1S11 (JAU-011).



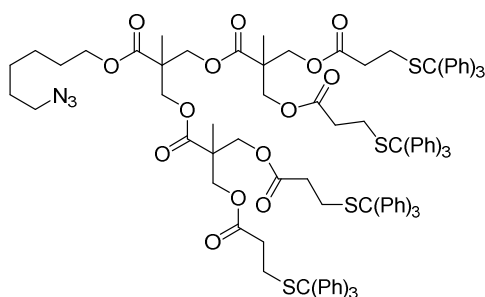
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (m, 27H), 1.38 (m, 8H), 1.63 (m, 8H), 2.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 3.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.14 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.24 (m, 4H), 7.22 (m, 6H), 7.30 (m, 12H), 7.44 (m, 12H) ppm.

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.74, 17.82, 24.83, 25.41, 26.29, 28.36, 28.56, 28.69, 28.95, 29.10, 29.29, 31.99, 34.08, 45.30, 51.26, 53.34, 64.92, 65.26, 66.35, 126.43, 127.72, 127.73, 129.58, 145.08, 172.75, 173.15 ppm.

IR (Nujol): ν = 2927, 2853, 2095, 1740, 1595, 1245, 1032, 700 cm⁻¹.

MS (MALDI⁺) *m/z* (%): 1166.52 (11.8%) [C₇₁H₈₉N₃O₆S₂, Na⁺].

BMPA-G2S3 (JAU-012).



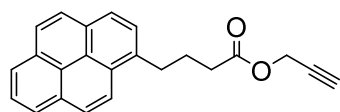
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.035 (s, 6H), 1.047 (s, 3H), 1.29 (m, 4H), 1.51 (m, 4H), 2.08 (m, 8H), 2.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 8H), 3.15 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.01 (dd, *J*₁ = 6.0 Hz, *J*₂ = 2.1 Hz, 8H), 4.05 (m, 4H), 7.11 (m, 12H), 7.18 (m, 24H), 7.32 (m, 24H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.25, 17.82, 25.47, 26.36, 26.76, 28.40, 28.77, 30.99, 33.30, 46.22, 51.31, 52.53, 65.16, 66.89, 126.74, 127.97, 129.58, 144.59, 171.20, 171.81 ppm.

IR (Nujol): ν = 2935, 2095, 1741, 1594, 1238, 1032, 700 cm⁻¹.

MS (MALDI⁺) *m/z* (%): 1835.8 (100%) [C₁₀₉H₁₀₉N₃O₁₄S₄, Na⁺].

4-(piren-1-il)butanoato de propargilo (JAU-015).



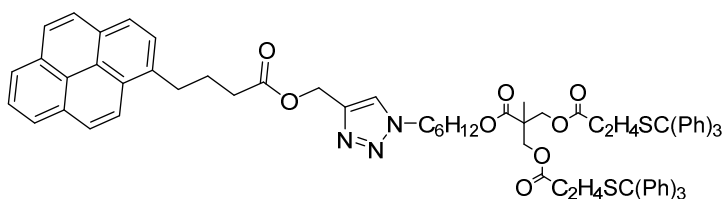
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.47 (m, 2H), 2.40 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.32 (m, 2H), 4.63 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H) ppm.

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 26.67, 32.68, 33.57, 51.91, 74.86, 77.74, 86.28, 123.30, 124.80, 124.83, 124.95, 125.00, 125.12, 125.87, 126.76, 127.38, 127.46, 127.49, 128.76, 130.04, 130.91, 131.43, 135.52, 172.63 ppm.

IR (Nujol): ν = 3293, 2939, 1741, 1602 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) *m/z* (%): 327.0 (85.7%) [C₂₃H₁₈O₂, H⁺].

Py-TA-BMPA-G1S3 (JAU-016).



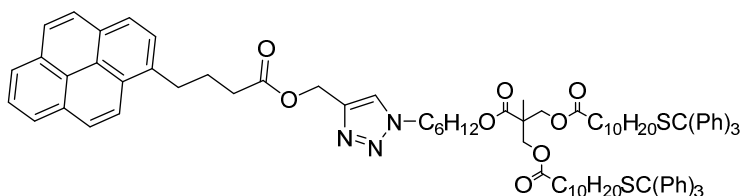
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (s, 3H), 1.17 (m, 4H), 1.41 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 2.07 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.33 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.05 (m, 4H), 4.17 ppm (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.11 (m, 6H), 7.19 (m, 12H), 7.31 (m, 12H), 7.41 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H) ppm.

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.21, 21.06, 25.22, 25.26, 26.07, 26.70, 26.78, 27.79, 30.09, 32.70, 33.39, 33.77, 36.21, 40.87, 60.41, 65.12, 65.40, 66.89, 123.27, 124.79, 124.82, 124.96, 126.74, 127.37, 127.44, 127.49, 127.95, 129.56, 130.88, 133.12, 137.09, 143.77, 144.56, 171.21, 172.49, 173.33 ppm.

IR (Nujol): ν = 2924, 2853, 1738 cm⁻¹.

MS (MALDI⁺) m/z (%): 1245.65 (100%) [C₇₈H₇₅N₃O₈S₂].

Py-TA-BMPA-G1S11 (JAU-017).



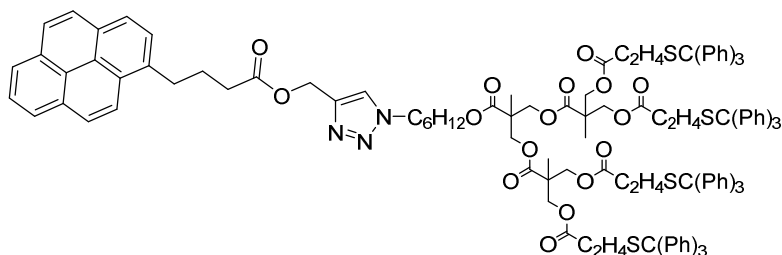
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.14 (m, 27H), 1.22 (m, 6H), 1.30 (m, 6H), 1.48 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 2.05 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.19 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.12 (m, 4H), 4.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.12 (m, 6H), 7.19 (m, 12H), 7.33 (m, 12H), 7.43 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H) ppm.

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.84, 24.87, 25.43, 26.70, 28.25, 28.60, 29.01, 29.36, 32.03, 32.69, 33.77, 34.12, 46.37, 50.16, 53.03, 62.61, 64.85, 65.22, 66.37, 123.26, 123.52, 124.30, 124.80, 124.82, 124.97, 125.88, 126.50, 126.76, 127.24, 127.44, 127.49, 127.80, 128.73, 129.62, 129.80, 130.89, 131.42, 136.53, 145.10, 173.26, 173.34 ppm.

IR (Nujol): ν = 2924, 2854, 1734 cm⁻¹.

MS (MALDI⁺) m/z (%): 1165.57 (12.9%) [C₇₁H₈₉N₃O₆S₂, Na⁺], 1494.97 (96.4%) [C₉₄H₁₀₇N₃O₈S₂, Na⁺].

Síntesis de Py-TA-BMPA-G2S3 (JAU-018).



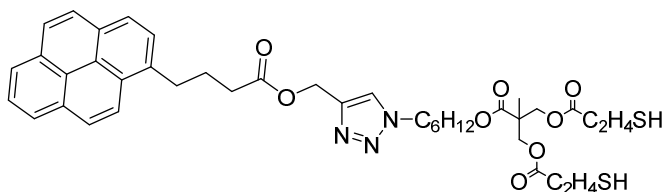
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (s, 9H), 1.19 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.07 (t, J = 7.1 Hz, 8H), 2.32 (t, J = 7.2 Hz, 8H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.02 (m, 12H), 4.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.10 (m, 12H), 7.18 (m, 24H), 7.31 (m, 24H), 7.40 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H) ppm.

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.79, 24.26, 25.23, 25.62, 26.12, 26.75, 29.92, 31.57, 33.29, 33.77, 41.73, 62.49, 65.15, 65.69, 66.89, 123.25, 124.83, 124.98, 125.69, 126.73, 127.364, 127.50, 127.95, 129.57, 130.91, 144.59, 171.18, 171.80, 174.16 ppm.

IR (Nujol): ν = 2923, 2853, 2361, 2339, 1462, 1376 cm⁻¹.

MS (MALDI⁺) m/z (%): 1834.46 (8.1%) [C₁₀₉H₁₀₉N₃O₁₄S₄, Na⁺], 2164.23 (100%) [C₁₃₂H₁₂₇N₃O₁₆S₄, Na⁺].

Síntesis de Py-TA-BMPA-G1S3H (JAU-019).

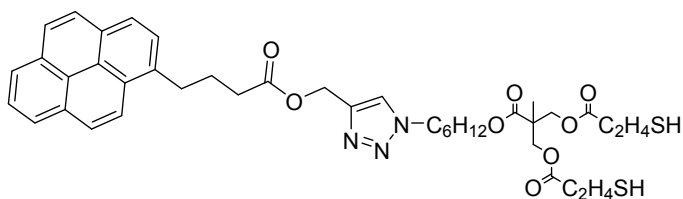


RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (s, 3H), 1.19 (m, 6H), 1.42 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 2.07 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.33 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.04 (m, 4H), 4.17 ppm (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H) ppm.

IR (Nujol): ν = 2927, 2837, 1730, 1242, 1035 cm⁻¹.

MS (MALDI⁺) m/z (%): 782.2 (100%) [C₄₀H₄₅N₃O₈S₂, Na⁺].

Síntesis de Py-TA-BMPA-G1S3H (JAU-020).

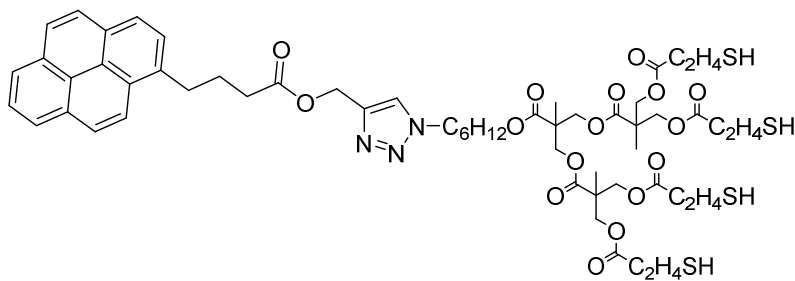


RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (m, 40H), 1.47 (m, 4H), 1.79 (m, 2H), 2.05 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.19 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.12 (m, 4H), 4.21 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H) ppm.

IR (Nujol): ν = 2926, 2852, 1732, 1249, 1037 cm⁻¹.

MS (MALDI⁺) m/z (%): 1006.5 (100%) [C₅₆H₇₇N₃O₈S₂, Na⁺].

Síntesis de Py-TA-BMPA-G1S3H (JAU-021).

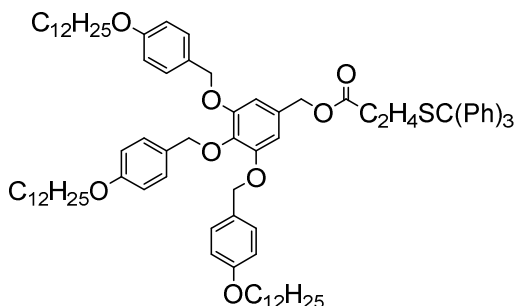


RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (s, 9H), 1.20 (m, 10H), 1.45 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.07 (t, J = 6.8 Hz, 8H), 2.32 (t, J = 7.3 Hz, 8H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.91 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.02 (m, 12H), 4.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H) ppm.

IR (Nujol): ν = 2926, 2852, 1734, 1245, 1037 cm⁻¹.

MS (MALDI⁺) m/z (%): 1188.5 (8.37%) [C₅₆H₆₇N₃O₁₆S₄, Na⁺].

Síntesis de VI06-S3 (JAU-022).

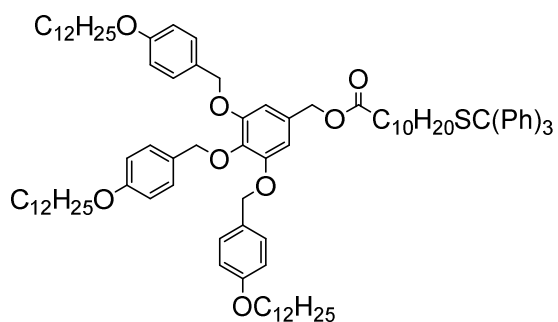


RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (t, J = 6.9 Hz, 9H), 1.21 (m, 54H), 1.69 (m, 6H), 2.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 4.88 (m, 6H), 6.53 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.80 (m, 4H), 7.11 (m 3H), 7.22 (m, 14H), 7.33 (m, 4H) ppm.

IR (Nujol): ν = 2921, 2852, 1743, 1593, 1247, 1033 cm⁻¹.

MS (MALDI⁺) m/z (%): 1331.8 (100%) [C₈₆H₁₁₆O₈S, Na⁺].

Síntesis de VI06-S3 (JAU-023).



RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (t, J = 6.9 Hz, 9H), 1.18 (m, 66H), 1.70 (m, 8H), 2.05 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 4.85 (s, 2H), 4.93 (s, 4H), 6.56 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.12 (m 3H), 7.21 (m, 14H), 7.33 (m, 4H) ppm.

IR (Nujol): ν = 2918, 2850, 1733, 1591, 1248, 1035 cm⁻¹.

MS (MALDI⁺) m/z (%): 1445.0 (100%) [C₉₄H₁₃₂O₈S, Na⁺].

ANEXO 3. TÉCNICAS E INSTRUMENTACIÓN.

Se describen los detalles de las técnicas empleadas para caracterizar los compuestos sintetizados y las descripciones de dichos instrumentos.

Resonancia magnética nuclear (RMN): Los estudios de resonancia magnética nuclear (RMN ^1H y ^{13}C) se obtuvieron en el espectrómetro Bruker AV- 400 con robot integrado y sonda QPN de dos canales (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P) de 5 mm. Como disolventes se utilizaron CDCl_3 y DMSO-d_6 en función de la solubilidad de los compuestos sintetizados. Los desplazamientos químicos están referenciados con respecto al TMS y los experimentos fueron realizados a 298K.

Espectroscopía infrarroja (IR): Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un equipo Nicolet Avatar 380. Se realizaron las medidas de las muestras como suspensiones en nujol entre cristales de NaCl o bien en pastillas de KBr con concentración del 1% en peso.

Espectrometría de masas (MS): La espectrometría de masas se realizó mediante dos métodos: para las moléculas menores se empleó el espectrómetro BrukerMicroTof-Q, de ionización a presión atmosférica mediante Electrospray (ESI) y analizador híbrido Q-TOF de alta resolución. Para los dendrímeros, los estudios de espectrometría de masas se realizaron con espectrómetro BrukerMicroFlex, utilizando la técnica de ionización MALDI con láser de nitrógeno y matriz de ditranol.

Espectroscopía ultravioleta-visible (UV-Vis): Los estudios ópticos de espectroscopia de absorción realizados en los ligandos de *bis*-MPA se realizaron con un espectrómetro ATI-Unicam AV4-200, con cubetas de 10 mm de paso óptico. Para el estudio de las dispersiones coloidales de nanopartículas funcionalizadas se ha empleado un espectrómetro ultravioleta-visible VarianCary 50.

Espectroscopía de fluorescencia: Los estudios de emisión de fluorescencia se realizaron con un espectrómetro Perkin-Elmer LS50B y cubetas de 10 mm de paso óptico.

Microscopía electrónica de barrido (SEM): Los estudios de microscopía electrónica se han realizado con un microscopio de rayos X dispersivo EDX INCA PentaFETx3. Las imágenes han sido adquiridas en un rango de energía entre 0-30 KeV.